

FACTORES PREDITIVOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE MIRINGOSCLEROSE APÓS MIRINGOTOMIA COM COLOCAÇÃO DE TUBOS DE VENTILAÇÃO

CARLA SOFIA FERNANDES BRANCO LOPES JOÃO

Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina

na Especialidade em Investigação Clínica

na NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas

Setembro 2016



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS
MÉDICAS**

**UNIVERSIDADE
NOVA DE LISBOA**

FACTORES PREDITIVOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE MIRINGOSCLEROSE APÓS MIRINGOTOMIA COM COLOCAÇÃO DE TUBOS DE VENTILAÇÃO

Carla Sofia Fernandes Branco Lopes João

Orientador: Professor Doutor João Paço

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina
na Especialidade em Investigação Clínica**

Setembro 2006

O protocolo da presente Tese de Doutoramento foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Vila Franca de Xira e da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa da Universidade Nova de Lisboa e pela Comissão Nacional de Protecção de Dados.

Ever tried.
Ever failed.
No matter.
Try again.
Fail again.
Fail better.
(Samuel Beckett)

AGRADECIMENTOS

A timpanosclerose representa uma área de eleição da minha atividade assistencial diária e a possibilidade de aprofundar conhecimentos relativos à sua etiopatogenia constituiu um desafio ao qual não poderia resistir.

Foram anos longos de trabalho que me possibilitaram a aquisição de novos conhecimentos e o desenvolvimento de um sentido crítico face a aspetos relacionados com a investigação clínica, nem sempre fácil dadas as exigências das várias atividades que se desenvolvem em paralelo.

Não obstante, o desenvolvimento desta tese só foi possível com a conjugação de esforços e de conhecimentos de uma equipa estruturada, com diferentes domínios de atividade.

Deste modo, destaco as contribuições mais relevantes, expressando o meu profundo e sentido agradecimento.

Ao meu orientador, o Senhor Professor Doutor João Paço, um agradecimento particular pelo apoio, motivação incondicionais, as críticas construtivas, os comentários enriquecedores e, em suma, todo o tempo que me dedicou. O seu percurso profissional e a sua integridade humana constituem exemplos que procurei seguir.

Os meus sinceros agradecimentos ao Senhor Professor Doutor Renato Jorge e Professora Doutora Maria Fernanda Gentil Costa por toda a disponibilidade e apoio no estudo, decisivo na realização da segunda fase desta tese.

Um agradecimento especial a todos os colegas do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Vila Franca de Xira que, desde o primeiro momento, me motivaram e confiaram no meu trabalho, referenciando-me os seus doentes de forma solícita e desinteressada, nomeadamente aos meus amigos e colegas Dr. Luis Tomás, Dr. João Martins, Dr.^a Maria João Barros e Dr. Daniel Monteiro. A este último um particular obrigada pela disponibilidade e ajuda que me concedeu.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por todo o esforço investido na minha formação e educação, que constituem uma fonte de inspiração para a educação que procuro transmitir aos meus filhos.

Ao Miguel por todo o companheirismo, motivação e apoio que me deu para a perseguição dos meus objetivos.

Ao Afonso e ao Gonçalo, os grandes motores da minha vida, que me motivam dia após dia com a sua alegria e inocência. Amo-vos profundamente e espero conseguir retribuir-vos toda a felicidade que me dão.

A todos os doentes que contribuíram para este trabalho e a todos os que, não tendo contribuído, sofrem de hipoacusia motivada por timpanosclerose e que constituem a minha principal motivação para prosseguir em frente no estudo desta doença. A presente tese representa apenas o primeiro passo de um caminho que tem como objetivo aprofundar os conhecimentos sobre esta patologia.

Em suma, agradeço de forma muito sincera e sentida a todos os que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e que não estão nominalmente mencionados, em particular no que respeita à confiança, à motivação e a toda a ajuda que me foi generosamente concedida.

RESUMO

Introdução: A timpanosclerose é uma doença do ouvido médio, na qual tecido fibroso colagénico se deposita na lâmina própria que cobre os ossículos, as paredes ósseas da cavidade timpânica e que forma a camada intermédia do tímpano. Esta deposição forma uma massa hialina e homogénea na qual pode ocorrer a deposição de cristais de cálcio e fosfato.

Quando a timpanosclerose envolve o tímpano é designada como miringosclerose e pode ser identificada por otoscopia pela presença de placas brancas opacas de consistência variável. A repercussão auditiva da miringosclerose é habitualmente mínima mas depende do tamanho da placa e da sua relação com o *annulus* timpânico e o cabo do martelo. No entanto, a timpanosclerose da cavidade timpânica tem frequentemente um maior impacto na audição, principalmente quando existe envolvimento ossicular.

A prevalência de timpanosclerose varia entre 6,9 e 19% na população em geral. A miringosclerose ocorre com mais frequência nas crianças pela elevada incidência de otite média com efusão e do seu tratamento com miringotomia e aplicação de tubos, chegando nestes casos a registar-se uma incidência que varia entre 17,1 e 56%.

A etiologia da timpanosclerose ainda não é conhecida embora se saiba que o desenvolvimento da placa implica a progressão em três fases consecutivas: a lesão inicial das fibras de colagénio, a invasão dos fibroblastos que provoca a colagenização e hialinização e a calcificação irreversível.

Vários factores têm sido descritos como responsáveis pelo aparecimento de timpanosclerose nomeadamente alterações no metabolismo do colagénio, inflamação excessiva, produção de radicais livres de oxigénio, trauma tecidular e predisposição genética. É provável que a etiologia seja multifatorial.

Objectivo: Sendo a miringotomia com colocação de tubos de ventilação um dos procedimentos mais comuns na idade pediátrica e a sua complicação tardia mais frequente a miringosclerose, a presente tese teve como objectivo determinar os fatores preditivos para o seu aparecimento (não só fatores clínicos, como de técnica cirúrgica) e caracterizar padrões de miringosclerose e a sua repercussão auditiva.

Material e Métodos: Foi realizada uma investigação que se dividiu em duas fases.

Na primeira fase realizou-se um estudo analítico de coorte longitudinal, prospetivo que incidiu sobre doentes submetidos a miringotomia com colocação de tubos transtimpânicos de curta duração. Nos mesmos doentes foi também realizado, um

ensaio clínico, controlado, com metodologia PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint).

Todos os doentes incluídos foram avaliados num conjunto de parâmetros pré, intra e pós-operatórios e realizaram timpanograma prévio à cirurgia e após a extrusão do tubo.

No ensaio clínico o controlo utilizado foi o ouvido contralateral, sendo comparado o tipo de incisão realizada (radial ou não radial), a localização da incisão (quadrante anterior-inferior ou pósterio-inferior) e a aspiração ou não do conteúdo da caixa. A aleatorização foi realizada de acordo com o mês de nascimento.

O seguimento dos doentes ocorreu de seis em seis meses até à extrusão dos tubos, sendo feita em cada visita uma micro-otoscopia para a identificação de miringosclerose. A imagem identificada foi registada numa imagem base.

Na segunda fase, com a sobreposição das imagens obtidas determinaram-se os padrões de miringosclerose. Os padrões identificados foram aplicados a um modelo biocomputacional tridimensional do ouvido médio baseado no método de elementos finitos.

O impacto de cada padrão na audição foi avaliado de acordo com a alteração que se verificou no movimento do umbo do martelo e da platina do estribo do modelo.

Para o tratamento estatístico foram utilizados os testes coeficiente de correlação de Kendall, qui-quadrado, coeficiente de correlação de Pearson e ANOVA 1 fator e um resultado de $p < 0,05$ foi aceite como significativo.

Resultados: Foram incluídos no estudo e submetidos a miringotomia com colocação de tubo transtimpânico 156 doentes, em 15 o procedimento foi unilateral, o que corresponde a um total de 297 ouvidos operados.

Foi realizada incisão radial em 51,5% dos ouvidos e nos restantes não radial. O quadrante antero-inferior foi o local da miringotomia em 52,9% dos casos, sendo que nos restantes foi no quadrante postero-inferior. Realizou-se aspiração em 60,3% dos ouvidos operados. Ocorreu hemorragia aquando da miringotomia em 35,7% dos casos e identificou-se efusão no ouvido médio em 62,2% dos ouvidos, sendo que destes 80% o exsudado era mucoso e nos restantes seroso.

No seguimento verificou-se o aparecimento de miringosclerose em 35,4% dos ouvidos operados (n=105).

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento da miringosclerose e a idade, o género, a calcémia, o volume dos adenóides prévio à cirurgia, o timpanograma pré-operatório, a hemorragia intra-operatória, presença e tipo de efusão do ouvido médio e a aspiração do conteúdo da cavidade timpânica.

Identificaram-se associações estatisticamente significativas entre o aparecimento da miringosclerose e a cirurgia realizada ($p = .001$), o número de otites no último ano (p

= .001), o número de episódios de otorreia no último ano ($p = .029$), o timpanograma final ($p = .016$) e a duração de permanência do tubo no tímpano ($p = .009$). Os resultados mostraram que os doentes com aparecimento de miringosclerose foram sujeitos mais frequentemente a adenoidectomia (como cirurgia associada à colocação de tubos transtimpânicos), apresentaram maior número de episódios de otites e de otorreia, mais frequentemente um timpanograma final Tipo A e uma implantação do tubo superior a 6 meses.

Quando comparada a percentagem de tímpano envolvido por miringosclerose e as diferentes variáveis pré, intra e pós-operatórias verificou-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre a extensão de tímpano envolvido por miringosclerose e o quadrante da miringotomia ($p = .015$). Os resultados mostraram que o quadrante antero-inferior foi mais frequente o local da incisão nos doentes com percentagens de atingimento timpânico superiores a 25%.

Foram encontrados 11 padrões de distribuição de miringosclerose, sendo que o envolvimento timpânico por miringosclerose ocorreu de forma semelhante nos quadrantes anteriores e posteriores. Os padrões que mais tiveram impacto no movimento do umbu foram os que tiveram envolvimento timpânico anterior e posterior simultâneo e a mobilidade da platina do estribo foi reduzida particularmente nos padrões com envolvimento dos quadrantes anteriores.

Discussão: Ao contrário de alguns estudos existentes na literatura, não foi estabelecida qualquer relação estatisticamente significativa com o género, a calcémia, a hemorragia intra-operatória e a aspiração do conteúdo da caixa.

Verificou-se uma relação estatística inequívoca entre o aparecimento da miringosclerose e o maior número de episódio de otite média aguda ou otorreia. Vários intervenientes parecem estar envolvidos na inflamação, associada à iniciação e progressão da timpanosclerose, como os macrófagos, células B e mediadores de inflamação como a interleucina 6 (IL-6) e a sintetase indutora do óxido nítrico (iNOS), embora o seu mecanismo de atuação ainda não esteja completamente definido.

Relativamente ao local da miringotomia, verificou-se que o processo de formação de miringosclerose é mais exuberante quando o tubo é colocado no quadrante antero-inferior. Este facto pode ser explicado pela diferente anatomia da lâmina própria nos quadrantes anteriores e posteriores, sendo que nestes últimos a camada de fibras circulares é menos consistente, o que pode representar menor lesão tecidual durante a miringotomia e portanto menor resposta de reparação é desencadeada. Outra possível explicação para o facto poderá ser a proximidade da tuba auditiva do quadrante antero-inferior que pode proporcionar a este quadrante uma maior concentração de oxigénio relativamente ao posterior, potenciando assim a maior formação de radicais livres de oxigénio e portanto de miringosclerose.

Foi ainda verificado que existe uma relação estatisticamente significativa entre o aparecimento de miringosclerose e a recuperação da otite serosa com efusão, traduzida pelo timpanograma tipo A obtido após a extrusão do tubo de ventilação. Este facto pode traduzir que o processo de reparação desencadeado após a colocação de tubos de ventilação, que poderá levar ao desenvolvimento de miringosclerose, é importante na recuperação da doença otológica que terá levado à cirurgia. Estes resultados podem também indicar que, ao contrário do que se esperava, não são os doentes com patologia do ouvido médio mais severa e ativa que desenvolvem miringosclerose.

A maior repercussão auditiva ocorre nos padrões de miringosclerose em que esta é mais extensa ou envolve os quadrantes anteriores. De acordo com os resultados será expectável que cerca de 13 % dos doentes submetidos a essa intervenção cirúrgica apresentarão alguma diminuição da acuidade auditiva, principalmente nas frequências conversacionais.

Conclusão: O fator clínico que prevê o desenvolvimento de miringosclerose é a história pregressa de otites ou otorreia. O tempo de implantação do tubo e o resultado do timpanograma final estão também relacionados com maior desenvolvimento da doença.

A incisão de miringotomia no quadrante antero-inferior está associada ao aparecimento de miringosclerose com maior envolvimento timpânico. O tipo de incisão bem como a aspiração do conteúdo da cavidade timpânica intra-operatoriamente não influenciam o desenvolvimento de miringosclerose.

É possível identificar padrões de miringosclerose após a colocação de tubos de ventilação, sendo que os que demonstram maior repercussão auditiva são os que apresentam maior extensão de tímpano esclerótico ou envolvimento dos quadrantes anteriores.

Assim, esta tese confirma a importância do processo inflamatório e infeccioso, bem como o de reparação, no desenvolvimento de miringosclerose após a colocação de tubos transtimpânicos de curta duração. Indica também que o local mais recomendado para realizar a miringotomia é o quadrante póstero-inferior porque está associado ao aparecimento de miringosclerose menos exuberante e, por isso, com menor repercussão auditiva.

ABSTRACT

Introduction: Tympanosclerosis is a middle ear disease, in which collagenous fibrous tissue is deposited in the lamina propria that covers the ossicles and bony walls of the tympanic cavity and forms the intermediate layer of the tympanum. This deposition forms a hyaline and homogeneous mass in which the deposition of calcium and phosphate crystals may occur.

When tympanosclerosis involves the tympanum it is designated as myringosclerosis and can be identified by otoscopy by the presence of opaque white patches of variable consistency. The impact on hearing of myringosclerosis are usually minimal, but it depends on the size of the patches and their relationship to the tympanic annulus and the handle of malleus. On the other hand, tympanosclerosis of the tympanic cavity often has a greater impact on hearing, especially when there ossicular involvement.

The prevalence of tympanosclerosis varies between 6.9% and 19%. Myringosclerosis occurs more often in children due to the high incidence of otitis media with effusion and its treatment with a myringotomy and the application of tubes, reaching in these cases an incidence ranging from 17.1% to 56%.

The etiology of tympanosclerosis is still unknown, although it is known that the development of plaque results in progression in three consecutive phases: the initial lesion of the collagen fibres, the invasion of fibroblasts that cause collagen deposition and hyalinization and irreversible calcification.

Various factors have been described as being responsible for the onset of myringosclerosis, in particular changes in collagen metabolism, development of an excessive inflammatory process, increased production of oxygen free radicals, tissue trauma and genetic predisposition. It is likely that the etiology is multifactorial.

Objective: As a myringotomy with the placement of ventilation tubes is one of the most common procedures in the paediatric age, and its most frequent late complication is myringosclerosis, this paper aimed to determine predictive factors for its appearance (not only clinical factors, but also surgical technique) and characterise myringosclerosis patterns and their impact on hearing.

Material and Methods: An investigation was performed, divided into two phases.

During the first phase an analytical, prospective longitudinal cohort study was conducted which focused on patients undergoing myringotomy with insertion of short-term transtympanic tubes. In the same patients, a controlled clinical trial using the

PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) methodology was also carried out.

All patients included were evaluated on a set of pre-, intra- and post-operative parameters and a tympanogram was performed prior to surgery and after extrusion of the tube.

In the clinical trial, the control used was the contralateral ear, with comparison of the type of incision made (radial or non-radial), the location of the incision (anterior inferior or posterior inferior quadrant) and whether or not there was aspiration of the contents of the cavity. Randomization was performed according to birth month.

The patients were followed up once every six months until extrusion of the tubes, with a micro-otoscopy being performed during each visit to identify myringosclerosis. The identified image was recorded in a base image.

During the second phase, the patterns of myringosclerosis were determined via superimposition of the images obtained. These identified patterns were applied to a three-dimensional computational biomodelling of middle ear based on the finite element method.

The impact of each pattern on hearing was evaluated according to the change that occurred in the movement of the umbo of the malleus and the stapes footplate of the model.

For statistical analysis, Kendall's correlation coefficient, chi-square, Pearson's correlation coefficient and ANOVA 1 factor tests were used, and a result of $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: A total of 156 patients were included in the study and subjected to a myringotomy with insertion of a transtympanic tube, and in 15 the procedure was unilateral, which corresponds to a total of 297 ears operated on.

A radial incision was performed in 51.5% of the ears and the others, a non-radial incision. The anterior inferior quadrant was the site of the myringotomy in 52.9% of cases, the remainder being in the posterior inferior quadrant. Aspiration was performed in 60.3% of the ears operated on. Bleeding occurred during the myringotomy in 35.7% of cases and effusion was identified in the middle ear in 62.2% of the ears. Of these, in 80% of cases, mucous was exudated, and in the remainder, serous fluid.

Then, the appearance of myringosclerosis was found in 35.4% of the operated ears (n=105).

No statistically significant association was found between the development of myringosclerosis and age, gender, calcemia, the volume of the adenoids prior to surgery, the pre-operative tympanogram, intra-operative bleeding, the presence and type of middle ear effusion and the aspiration of the content of the tympanic cavity.

Statistically significant associations were found between the appearance of myringosclerosis and the surgery performed ($p = .001$), the number of occurrences of otitis in the last year ($p = .001$), the number of episodes of otorrhoea in the last year ($p = .029$), the final tympanogram ($p = .016$) and length of time the tube remained in the tympanum ($p = .009$). The results showed that patients with the onset of myringosclerosis were subjected most frequently to an adenoidectomy (as surgery associated with the insertion of transtympanic tubes), showed a greater number of episodes of otitis and otorrhoea and more often a Type A final tympanogram and implantation of the tube for over 6 months.

When the percentage of tympanum affected by myringosclerosis and the different pre-operative, intra-operative and post-operative variables were compared, it was found that there is a statistically significant association between the percentage of myringosclerosis and the myringotomy quadrant ($p = .015$). The results show that the anterior inferior quadrant was most frequently the incision site in patients with percentages of tympanic involvement greater than 25%.

A total of 11 myringosclerosis distribution patterns were found, with tympanic involvement due to myringosclerosis occurring in a similar manner in the anterior and posterior quadrants. The patterns that have the greatest impact on the movement of the umbo are those that exhibit anterior and posterior tympanic involvement simultaneously and the mobility of the stapes footplate is reduced particularly in patterns with involvement of the anterior quadrants.

Discussion: Unlike some studies in the literature, no statistically significant relationship was established with regard to gender, calcemia, intra-operative bleeding and aspiration of the content of the middle ear cavity.

There was a clear statistical relationship with the appearance of myringosclerosis and the greater number of episodes of acute otitis media and otorrhoea. Several actors appear to be involved in the inflammation, associated with the onset and progression of tympanosclerosis, such as macrophages, B cells and inflammatory mediators such as interleukin-6 (IL-6) and nitric oxide synthase (iNOS), although its mechanism of action has not yet been completely established.

With regard to the site of the myringotomy, it was found that the myringosclerosis formation process is more exuberant when the tube is inserted in the anterior inferior quadrant. This can be explained by the different anatomy of the lamina propria in the anterior and posterior quadrants, whereas in the latter the layer of circular fibres is less consistent, which may represent less serious tissue damage during the myringotomy and therefore a lower healing response being triggered. Another possible explanation may be that the proximity of the Eustachian tube of the antero-inferior quadrant, which may provide that quadrant with a higher concentration of oxygen relative to the

posterior quadrant, thereby enhancing the formation of oxygen free radicals and, therefore, myringosclerosis.

It was also found that there is a statistically significant relationship between the appearance of tympanosclerosis and the recovery from otitis with effusion, as reflected by the Type A tympanogram obtained after the extrusion of the ventilation tube.

This may reflect that the repair process triggered after the placement of the ventilation tubes, which may lead to the development of myringosclerosis, is important for the recovery of ear disease that led to the surgery. These results may also indicate that, contrary to expectations, patients with more severe and active middle ear conditions are not the patients that develop myringosclerosis.

The greatest impact on hearing caused by myringosclerosis that develops after the insertion of ventilation tubes and represented in the middle ear model used by the reduction in the movement of the umbo or the footplate of stapes, occurs in the patterns in which the myringosclerosis is more extensive or involves the anterior quadrants. According to the results, it is expected that around 13% of patients undergoing this surgical procedure will present some decrease in hearing acuity, especially at conversational frequencies.

Conclusion: The clinical factor that predicts the development of myringosclerosis is history of otitis and otorrhea. The time of implantation of the tube and the final tympanogram result are related with higher percentage of myringosclerosis .

The myringotomy incision in the anterior inferior quadrant is associated with the appearance of myringosclerosis with greater involvement of the tympanum and the type of incision, as well as the intra-operative aspiration of the content of the tympanic cavity, do not influence the development of myringosclerosis.

Patterns of myringosclerosis can be identified after insertion of ventilation tubes, and those that demonstrate greater impact on hearing are those with greater extension of the tympanum involved or anterior location.

Thus, this thesis confirms the importance of the inflammatory and infectious process, as well as repair, in the development of myringosclerosis after insertion of short-term transtympanic tubes. It also indicates that the most recommended site for performing a myringotomy is the posterior inferior quadrant because it is associated with the appearance of less exuberant myringosclerosis and therefore results in less serious impacts on hearing.

ARTIGOS PUBLICADOS CUJO CONTEÚDO FOI TOTAL OU PARCIALMENTE UTILIZADO NA PREPARAÇÃO DA TESE:

F.Gentil, M. Parente, P. Martins, C. Garbe, C.Santos, B. Areias, C. Branco, J. Paço, R. N. Jorge. Effects of the fibers distribution in the human eardrum: A biomechanical study. Journal of Biomechanics 2016, 49: 1518-1523.

C.Branco, D.Monteiro, J. Paço. Predictive factors for the appearance of myringosclerosis after myringotomy with ventilation tube placement: randomized study. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2016.

ARTIGOS SUBMETIDOS PARA PUBLICAÇÃO CUJO CONTEÚDO FOI TOTAL OU PARCIALMENTE UTILIZADO NA PREPARAÇÃO DA TESE:

C. Branco, D.Monteiro , J. Paço, F. Gentil, R. N. Jorge. Myringosclerosis patterns after ventilation tube placement and biomechanical behavior of the middle ear based on the finite element method: a randomized control study. Journal of hearing Science.

C.Branco, J. Paço. Does calcemia influence the onset of myringosclerosis after myringotomy with insertion of ventilation tubes? Auris Nasus Larynx.

ÍNDICE

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	11
ARTIGOS PUBLICADOS OU SUBMETIDOS A PUBLICAÇÃO.....	15
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
1.1 Definição e Enquadramento Histórico.....	20
1.2 Achados Clínicos.....	21
1.3 Epidemiologia.....	24
1.4 Histopatologia.....	26
1.4.1 Etapas de Desenvolvimento da Timpanosclerose.....	29
1.5 Composição das Placas de Timpanosclerose.....	31
1.6 Patogénese.....	32
1.6.1 Alterações do Metabolismo do Colagénio.....	33
1.6.2 Processo Inflamatório.....	35
1.6.3 Radicais Livres.....	37
1.6.4 Trauma Provocado por Miringotomia.....	40
1.6.5 Predisposição Genética.....	43
1.7 Timpanosclerose como Calcificação Distrófica.....	44
1.8 Tratamento da Timpanosclerose.....	47
2. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	50
2.1 Introdução.....	51
2.2 Objetivos.....	53
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	54
3.1 Primeira Fase.....	56
3.1.1 Especificações de Recolha de Dados.....	59
3.2 Segunda Fase.....	62

3.2.1 Método de Elementos Finitos.....	62
4. RESULTADOS.....	69
4.1 Descrição da Amostra.....	70
4.2 Análise Estatística.....	76
4.2.1 Desenvolvimento de Miringosclerose.....	76
4.2.2 Percentagens de Tímpano Envolvido por Miringosclerose.....	82
4.2.3 Localização Timpânica da Miringosclerose.....	87
4.2.4 Análise Estatística Complementar.....	92
4.3 Resultados da Segunda Fase.....	95
5. DISCUSSÃO.....	100
5.1 Discussão da Primeira Fase.....	101
5.1.1 Género.....	102
5.1.2 Idade.....	103
5.1.3 Calcémia.....	104
5.1.4 Malformação Craniofacial.....	106
5.1.5 Cirurgia Otológica Prévia.....	107
5.1.6 Otite Média Aguda e Otorreia.....	108
5.1.7 Hipertrofia dos Adenóides.....	110
5.1.8 Otoscopia Pré-operatória.....	111
5.1.9 Timpanograma Pré-operatório.....	112
5.1.10 Cirurgia Realizada.....	113
5.1.11 Cirurgião.....	114
5.1.12 Tipo de Incisão de Miringotomia.....	115
5.1.13 Local da Miringotomia.....	116
5.1.14 Hemorragia Intra-operatória.....	118
5.1.15 Presença e Tipo de Efusão do Ouvido Médio.....	119
5.1.16 Aspiração do Conteúdo da Cavidade Timpânica....	120
5.1.17 Episódios de Otorreia no Pós-operatório.....	121
5.1.18 Presença de Tubo de Ventilação Bloqueado.....	122

5.1.19 Timpanograma Final.....	123
5.1.20 Duração de Permanência do Tubo.....	124
5.1 Discussão da Segunda Fase.....	125
6. CONCLUSÃO.....	127
BIBLIOGRAFIA.....	130

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Definição e Enquadramento Histórico

A timpanosclerose é uma patologia que se pode desenvolver em contexto de reparação tecidual, na qual tecido fibroso colagénico se deposita na lâmina própria que cobre os ossículos, as paredes ósseas da cavidade timpânica e que forma a camada intermédia fibrosa do tímpano^{1,2}. O espessamento do colagénio dá origem à formação de uma massa hialina e homogénea, na qual ocorre, posteriormente, deposição de cristais de cálcio e cristais de fosfato²⁻⁶.

A timpanosclerose da membrana timpânica foi pela primeira vez identificada por Casselbohm em 1734, durante as suas dissecções do ouvido^{1,7}. No entanto, a primeira descrição detalhada de timpanosclerose envolvendo a cavidade timpânica é atribuída a Von Troltsch, em 1869, que a denominou de “*Paukensclerose*” (esclerose da cavidade timpânica)^{1,7-9}. Este autor descreveu-a como uma invulgar solidificação da mucosa timpânica com perda de mobilidade e elasticidade⁵.

Outras descrições se seguiram incluindo as de Pomery em 1883, Gruber em 1888, St John Roosa em 1891, Habermann em 1892 e Walb em 1893¹. As características histopatológicas foram reconhecidas inicialmente por Toynbee em 1860 e posteriormente, em 1883, por Politzer, tendo este autor esclarecido os aspetos que distinguiam a timpanosclerose da otosclerose¹.

Após o interesse inicial, o tema caiu em esquecimento até em 1953, altura em que Zollner e Beck, com a utilização da microscopia, conseguiram uma melhor compreensão desta condição e pela primeira vez o termo timpanosclerose foi empregue¹.

1.2 Achados Clínicos

A timpanosclerose pode ocorrer na membrana do tímpano, a localização mais comum, sendo que nesta circunstância é designada como miringosclerose^{1,3}, ou envolver a cavidade timpânica^{1,10,11}. Uma vez que o impacto clínico e eventualmente o comportamento de ambas as localizações pode ser diferente, tem sido sugerido que se tratam de entidades distintas¹. No entanto, as características histológicas são idênticas e ambos os locais encontram-se afetados simultaneamente em 33 a 49% dos casos^{1,2,6}.

Clinicamente, a miringosclerose é identificada, através de otoscopia, pela presença de placas brancas, opacas, de consistência mole ou dura^{1,6,10,12,13}. Podem também ser observados vasos sanguíneos superficialmente⁶.

As placas de miringosclerose ocorrem principalmente na *pars tensa*, situadas nos segmentos anteriores ou posteriores, de tamanho variável^{6,11}. No entanto, é possível também o desenvolvimento de placas na *pars flaccida*^{14,15}. Frequentemente as placas assumem a forma de uma ferradura^{16,17}, estendendo-se desde o quadrante antero-superior, inferiormente circundando o umbo do martelo e superiormente até ao quadrante pósterio-superior⁶(Figura 1.1).



Figura 1.1: Otoendoscopia do ouvido esquerdo com miringosclerose.

No entanto, de acordo com Matsson et al¹⁸, a observação da miringosclerose ao otomicroscópio não corresponde exatamente ao que pode ser observado através de microscopia óptica, possivelmente devido ao aumento de espessura

da *pars tensa*^{14,18}. Assim, pode não ser possível observar as lesões miringoscleróticas através de otomicroscopia, numa membrana timpânica com um grau elevado de espessamento^{18,19}.

A importância clínica da miringosclerose depende do tamanho da placa e da relação estabelecida com o annulus timpânico e o cabo do martelo^{2,20}. Pequenas placas de miringosclerose são assintomáticas na maior parte dos casos^{3,10,12,13,21}, no entanto se maiores áreas de tímpano estão envolvidas pode haver comprometimento na capacidade vibratória do tímpano. Wiellingsa² confirmou a existência de um ganho auditivo de cerca 6 db após a remoção cirúrgica de placas de miringosclerose que excedam um terço da superfície da membrana timpânica.

A timpanosclerose da cavidade timpânica tem habitualmente um maior impacto na acuidade auditiva¹² mas depende da localização e grau de envolvimento da cadeia ossicular². A presença de timpanosclerose atical atinge habitualmente o complexo martelo-bigorna, enquanto que o envolvimento da região da janela oval provoca a fixação do estribo². Em casos em que o tímpano está íntegro e não existe envolvimento timpânico o diagnóstico de timpanosclerose pode exigir uma timpanotomia exploradora.

Segundo Selcuk et al.²², a timpanosclerose sofre um processo evolutivo, podendo ser classificada em 3 tipos, com características clínicas distintas. O tipo I apresenta um tecido branco, macio e facilmente removido cirurgicamente. Neste existe proliferação de células inflamatórias, fibroblastos e presença de fibras de colagénio com tecido conjuntivo laxo²². Existe igualmente uma pequena quantidade de cristais de cálcio²². Nesta fase a doença pode ser reversível²¹.

O tipo II clinicamente surge como um tecido branco de consistência cartilaginosa e apresenta células inflamatórias e tecido conjuntivo laxo, na parte central da lesão esclerótica, rodeada por tecido conjuntivo irregular com feixes largos de fibras de colagénio²². Existe acumulação de colagénio hialino em redor dos fibroblastos²².

O tipo III apresenta fibras de colagénio no tecido conjuntivo, irregulares, espessas e próximas entre si, assemelhando-se a uma matriz óssea²². É evidente a fusão das fibras de colagénio²². Este tecido é bastante duro, pela deposição de cálcio mais marcada, e quase impossível de dissecar cirurgicamente²².

1.3 Epidemiologia

A prevalência de timpanosclerose varia entre 6,9²³ e 19% na população geral¹¹.

Muitos estudos utilizam a timpanosclerose como sinónimo de miringosclerose e por este motivo é difícil avaliar concretamente a incidência desta última. No entanto sabe-se que as placas de miringosclerose são relativamente comuns¹.

Todos os grupos etários podem ser afetados mas a incidência é superior nas crianças²⁴. Tos et al.²⁴ descrevem uma incidência de miringosclerose de 5 a 7% em crianças entre os 5 e os 6 anos de idade. É também a patologia do tímpano mais frequente em jovens adultos²⁵.

A alta prevalência na infância parece estar associada à elevada incidência de otite média com efusão nestes grupos etários¹.

A utilização de tubos de ventilação, para tratar a otite média com efusão, provoca igualmente um agravamento da incidência de miringosclerose^{1,11}. No caso da presença de tubos a incidência aumenta, variando entre os 17,1²⁶ e os 56%²⁷. De acordo com Kay et al.²⁸, a miringosclerose ocorre em cerca de um terço dos ouvidos após a inserção de tubos (32%) com taxas de incidência entre aproximadamente 7 a 64%. No estudo de Khodaverdi et al.²⁵, foi observada miringosclerose em 55% dos ouvidos com tubos e em 20% dos ouvidos sujeitos a miringotomia.

Não há estudos epidemiológicos que permitam evidenciar geograficamente áreas de maior incidência de timpanosclerose, mas em geral a condição é menos frequente onde a incidência de otite média com efusão é menor¹. Não existe igualmente variação racial aparente¹.

Em termos de género, alguns estudos têm mostrado uma incidência superior no sexo feminino¹. Outros, como o de Koc e Uneri⁴, afirmam que existe uma diferença significativa no desenvolvimento de miringosclerose entre crianças do sexo masculino e do sexo feminino, sendo a incidência mais elevada nos rapazes⁴. No entanto, outros autores como Kaur et al.¹¹ e Tos et al.²⁴, não

encontraram diferenças significativas entre o gênero feminino e o masculino no que se relaciona com a incidência de miringosclerose.

1.4 Histopatologia

Macroscopicamente, na fase inicial, as placas timpanoscleróticas têm uma consistência elástica e possuem uma estrutura lamelar pelo que é possível separá-las facilmente numa série de camadas concêntricas^{1,10,12}. Nos estádios mais tardios, apresentam-se como placas brancas, duras e densas devido ao processo de hialinização e calcificação^{1,10,12,29-31}.

A aparência dos depósitos timpanoscleróticos à microscopia ótica foi descrita por Friedman e Galey como uma rede densa e monótona de feixes interlaçados de fibras de colagénio³².

As placas de miringosclerose têm um aspeto semelhante às encontradas na cavidade do ouvido médio¹. Estas estão localizadas no estrato fibroso do tímpano ou lâmina própria^{1,10,33-37}.

Segundo Helms e Steinbach⁸ e Friedmann e Galey³², a timpanosclerose possui uma matriz orgânica na qual ocorre o processo de calcificação. Em geral as células são raras ou ausentes, à exceção de alguns fibroblastos e vasos sanguíneos^{32,33,38}. As zonas de calcificação são facilmente reconhecíveis através de coloração de hematoxilina e eosina (ficam com uma coloração púrpura)³². As placas podem estar cobertas por epitélio colunar degradado que contém vesículas, lisossomas e mielina no seu citoplasma³². Áreas de osso distrófico ou mais raramente cartilagem podem ser encontradas, possivelmente derivadas de células mesenquimatosas da matriz calcificada³⁸ (Figuras 1.2 e 1.3).



Figura 1.2: Secção Axial da membrana timpânica com miringosclerose corada com hematoxilina-eosina. 10X. (Adaptado de Santos¹⁹)

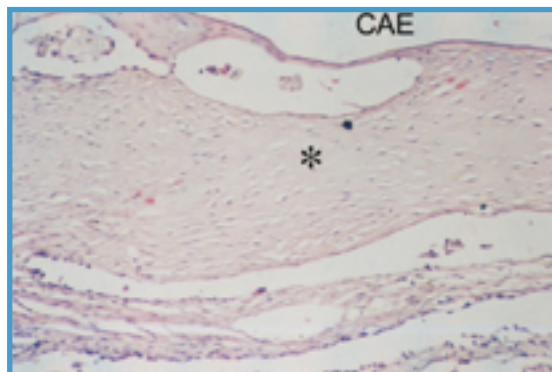


Figura 1.3: Detalhe da figura 1.2. Fibroblastos dispersos envolvidos por colagénio hialino (*). (Adaptado de Santos¹⁹)

À microscopia electrónica, verifica-se que as placas de timpanosclerose são constituídas por tecido conjuntivo calcificado com colagénio e fissuras frequentes³⁰. Este tem uma estrutura sob a forma de uma matriz tridimensional de fibras e fibrilas de colagénio, irregulares no seu diâmetro, comprimento e orientação^{4,5,10,30,39}. Esta matriz contém espaços que albergam massas esféricas de material electrodensito compatíveis com cálcio e fosfato e que correspondem provavelmente a cristais de apatite^{5,30,32,40}. Estas massas de fosfato de cálcio podem-se agregar numa forma circular³⁸, segundo Chang⁵, assemelhando-se a um anel ou carapaça de tartaruga^{5,38}. No local destes depósitos, os feixes de fibras de colagénio encontram-se interrompidos, entrelaçados ou sobrepostos e com alinhamento irregular^{5,38,39}. Ocasionalmente podem ser observados fibroblastos, condrócitos ou osteócitos³². Um número elevado de capilares distendidos pode ser visível, principalmente na camada subepitelial de tecido conjuntivo³⁹. Podem igualmente estar presentes células inflamatórias⁴. As células contêm mitocôndrias degradadas e vesículas de tamanhos variáveis que são libertadas para a matriz de colagénio³². É ainda possível observar vesículas

extracelulares espalhadas por entre as fibras de colagénio no espaço extracelular que contém material electrodenso³⁹. Estas vesículas esféricas, provenientes de fibroblastos em degeneração, parecem estar envolvidas no processo de calcificação³⁹.

Podem ser identificados diferentes estágios na formação de placas de cálcio com graus de calcificação discreto, moderado ou severo³⁹.

A superfície da placa esclerótica é lisa, achatada e composta por fibras e proteínas globulares³⁰. Não existe nenhuma camada de tecido a separar a membrana basal da placa³⁰. As esferas de fosfato de cálcio são lisas, predominantemente esféricas e homogeneamente distribuídas³⁰.

Spratley et al.¹⁶ observaram, em ratos, que as lesões de miringosclerose na *pars tensa* estavam localizadas entre as fibras de colagénio da lâmina própria. Estavam distribuídas em ambas as camadas fibrosas: na camada interna com fibras circulares e na camada externa com fibras radiais¹⁶. As lesões variaram entre depósitos electrodensos e granulares, com superfície irregular, a estruturas mais redondas, globulares e multilamelares¹⁶. Na *pars flaccida*, as lesões de miringosclerose eram predominantemente redondas, multilamelares e localizadas na região da submucosa¹⁶. Em humanos, de acordo com Tukaj et al.³⁹, a maioria das alterações encontram-se localizadas na camada circular interna da camada fibrosa.

1.4.1 Etapas no Desenvolvimento de Miringosclerose

Friedmann e Galey³², em humanos, e Wielinga et al.⁴¹, em ratos, descreveram as etapas de aparecimento da timpanosclerose.

Os aspetos histológicos da timpanosclerose variam de acordo com o estado de desenvolvimento da mesma.

A fase inicial é caracterizada por um espaçamento da mucosa com fibroblastos, células inflamatórias e material hialino^{41,42}. A microscopia electrónica revela um número elevado de lisossomas, fibroblastos e fibras de colagénio fragmentadas e de distribuição irregular na lâmina própria⁴¹. Verifica-se igualmente a formação de vesículas citoplasmáticas, derivadas de células presentes na matriz de colagénio (fibroblastos, células inflamatórias e células epiteliais)^{9,35,58}. Por esta altura, existe também uma distorção das fibras e a presença de fibrilas anormalmente espessas⁴¹. O epitélio interno encontra-se espessado⁴¹.

As vesículas, inicialmente vazias, começam a ser preenchidas com material electrodense³² correspondendo a cálcio, fosfato^{5,32,41,43}. A mineralização prossegue com um aumento gradual do número de vesículas³². Estas vesículas, denominadas vesículas de matriz, fundem-se com a membrana celular e por fim são libertadas^{5,43}. Ficam então espalhadas entre as fibras e os feixes de colagénio e quando colapsam, são responsáveis pela calcificação da matriz de colagénio^{5,15,43}. As vesículas de matriz e os locais de calcificação são facilmente visíveis^{32,41}.

Na fase seguinte, existe uma desintegração massiva do colagénio na lâmina própria, com a presença de material electrodense amorfo e fibrilas irregulares entre as estruturas microfibrilares⁴¹. Na camada fibrosa interna, podem ser observadas vários vacúolos⁴¹. A calcificação é mais evidente na camada interna fibrosa da lâmina própria^{39,41}. A membrana timpânica continua a espessar, devido ao aumento de tamanho da lâmina própria e do tecido conjuntivo subepidérmico onde se verifica degradação e formação das fibrilas e aumento da atividade dos fibroblastos⁴¹. Podem ser também observados fibroblastos, com aparência semelhante a osteoblastos ou osteócitos⁴¹.

Na última etapa, existe confluência e fusão destas massas mineralizadas e são formadas as placas escleróticas^{32,42}. É frequente encontrar as fibras ou os feixes de colagénio incrustadas com depósitos granulosos calcificados³². Parte da camada circular interna desaparece ou fica completamente calcificada e a camada externa apresenta localmente degeneração e um elevado grau de calcificação⁴¹.

1.5 Composição das Placas de Timpanosclerose

A composição das placas de timpanosclerose foi analisada por Chang⁵, através de raios X. Este autor verificou que o material electrodensó visível à microscopia electrónica corresponde a cristais de cálcio e fosfato e assim provavelmente apatite. Em estudos anteriores, a espectrofotometria de absorção demonstrou bandas típicas localizadas a 1000cm^{-1} , região de absorção típica dos fosfatos¹.

Buyanover et al.⁴⁴ veio determinar a composição bioquímica das placas de timpanosclerose e em particular o seu teor em cálcio, fosfato e colesterol. Estes autores utilizaram 25 amostras de placas de timpanosclerose e concluíram que os níveis de cálcio variavam, na maioria das amostras, entre 1 e $4\text{mg}/100\text{mg}$ de tecido, com um valor média de $2\text{mg}/100\text{mg}$ de tecido⁴⁴. Este valor, quando comparado com outros tecidos calcificados, foi considerado relativamente baixo⁴⁴.

Doner et al.⁴⁵ analisaram igualmente a composição química de 45 placas de timpanosclerose, tanto quantitativamente como qualitativamente. Detetaram a presença de cálcio, fosfato, amoníaco e colesterol⁴⁵. A média de teor de cálcio foi de $2,5\text{mg}/100\text{g}$ tecido⁴⁵, valor semelhante ao obtido por Buyanover et al.⁴⁴. As placas de timpanosclerose apresentaram cores diferentes (a sua maioria era branco sujo) o que foi relacionado com o seu teor em minerais nomeadamente teor em cálcio e fosfato⁴⁵. Verificou-se igualmente diferenças de consistência entre as diferentes placas de timpanosclerose, embora não fosse possível relacionar a consistência com o teor em minerais⁴⁵.

1.6 Patogénese

A patogénese da timpanosclerose, e por conseguinte da miringosclerose, têm sido estudada, embora ainda não exista nenhuma teoria comprovada sobre a sua origem^{9,11, 34,46,47}.

Sabe-se no entanto que o desenvolvimento de timpanosclerose implica evolução em três fases consecutivas^{6,48,49}: a lesão inicial das fibras de colagénio com destruição da camada de tecido conjuntivo^{2,6,31,34}; a invasão dos fibroblastos que provoca a colagenização e hialinização excessiva¹⁰ e a calcificação e ossificação irreversíveis na camada de tecido conjuntivo³⁻⁶.

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar o seu desenvolvimento nomeadamente alterações no metabolismo do colagénio, processo inflamatório excessivo, aumento da produção de radicais livres de oxigénio, trauma tecidular e predisposição genética.

É provável que a etiologia seja multifatorial.

1.6.1 Alterações no Metabolismo do Colagénio

O metabolismo do colagénio parece desempenhar um papel importante na miringosclerose, uma vez que nesta patologia se verifica a síntese de colagénio irregular e o excesso da sua deposição na lâmina própria^{1,22,50}.

O colagénio é uma proteína fibrilar e é um dos constituintes da matriz extracelular¹. Existe em diferentes formas e está presente em inúmeros tecidos celulares, incluindo o osso, cartilagem, ligamentos e tendões¹. É também o principal constituinte do tecido fibroso e, como tal, está intimamente associado ao dano tecidular e à cicatrização¹.

O colagénio é sujeito a um processo dinâmico de controlo no qual está constantemente a ser produzido, degradado e substituído¹. A produção está dependente da atividade dos fibroblastos e a sua ativação vai originar a fibrogénese e a produção de colagénio¹. Numerosas proteínas foram identificadas como estando relacionadas com a timpanosclerose, especialmente citocinas relacionadas com a deposição de colagénio⁴⁸ que podem ser ativadas por exemplo pela inflamação ou trauma¹.

Uma dessas proteínas, o TGF- β 1 (Fator de transformação de crescimento beta 1), foi estudada por Guo et al.⁴⁸. Estes autores identificaram o aumento da sua atividade como um dos factores que contribuem para a patogénese de timpanosclerose⁴⁸. O TGF- β 1 é uma proteína reguladora do crescimento e que influencia a deposição de colagénio e a degeneração fibrosa em locais de inflamação⁴⁸. Esta proteína parece igualmente regular a expressão de metaloproteinase-9 (MMP-9), proteína essencial para a destruição do colagénio natural tipo IV⁴⁸. A expressão exagerada de MMP-9 está relacionada com a degradação da matriz extracelular o que resulta na formação de fibrose⁴⁸. Estes resultados são confirmados por Yan et al.⁴⁹ e por Pawelczyk et al.⁵¹ que concluem igualmente que a atividade de TGF- β 1 pode contribuir para a patogénese da timpanosclerose.

Com base nestes indícios é possível presumir que alterações a nível do metabolismo do colagénio e dos componentes que o regulam estão relacionadas como o desenvolvimento de miringosclerose.

1.6.2 Processo Inflamatório

A maioria dos estudos defende que a base da patologia da miringosclerose é um processo inflamatório^{2,31,34}. Na presença de trauma ou infeções severas, a mucosa da superfície interna da membrana timpânica torna-se permeável³¹. Na fase inicial da inflamação a membrana timpânica e a mucosa do ouvido médio são infiltrados por várias células inflamatórias, como macrófagos⁵². Esta infiltração acompanhada de edema e neocolagénese, provoca um espessamento da membrana timpânica^{48,53,54}.

Vários intervenientes parecem estar envolvidos na inflamação, associada à iniciação e progressão da timpanosclerose, como os macrófagos, células B e vários mediadores inflamatórios.

A interleucina 6 (IL-6) e a sintetase indutora do óxido nítrico (iNOS), têm sido estudados embora o seu mecanismo de atuação ainda não esteja completamente definido^{10,12}.

A interleucina 6 é uma citocina que atua como mediador entre as diferentes células imunomoduladoras¹⁰. A iNOS (sintetase indutora de óxido nítrico) é uma enzima expressa pelos macrófagos ativados e conhecida por produzir óxido nítrico (NO), um radical livre que provoca vasodilatação e destruição dos agentes patogénicos^{10,29,35}.

No estudo de Flodin e Hultcrantz¹², em humanos, foi detectada uma presença mais elevada de macrófagos, células B e IL-6, nas biópsias dos doentes com otite média com efusão, quando comparadas com as efetuadas em doentes já com timpanosclerose¹².

Os mesmo autores, num modelo experimental com ratos, determinaram que a expressão de IL-6, na mucosa do ouvido médio, apenas foi observada no 1º dia após a indução de otite média aguda e foram encontrados anticorpos anti-IL-6 uma hora após a inoculação¹². Assim, a existência de quantidades mais elevada de IL-6¹² na otite média com efusão, suporta o facto de esta citocina se expressar numa fase inicial do processo inflamatório e, tendo um papel na

indução dos osteoblastos e na remodelação óssea, pode contribuir para o desenvolvimento de timpanosclerose¹².

Segundo Raustyte et al.¹⁵, os macrófagos são intervenientes essenciais no desenvolvimento de miringosclerose. Estes encontram-se no tecido conjuntivo e, numa fase inicial e em casos de infeção aguda, envolvem e acumulam parte das partículas de fosfato de cálcio no seu citoplasma¹⁵. Nos casos em que existe inflamação crónica, a capacidade dos macrófagos de remover estas partículas poderá não ser suficiente o que provoca a sua acumulação no tecido conjuntivo com a formação de depósitos escleróticos¹⁵.

Outro papel dos macrófagos prende-se com a sua capacidade de se diferenciar em osteoclastos. Atendendo à semelhança das placas de timpanosclerose a tecido ósseo^{10,29} e, uma vez que os macrófagos estão presentes no tecido conjuntivo e se podem diferenciar em osteoclastos, quando induzidos por citocinas como a IL-6, Flodin e Hultcrantz¹² defendem que é provável que estes interajam na remodelação óssea¹². Além disso, segundo Makiishi-Shimobayashi et al.⁵², a expressão de osteopontina, um regulador da formação do osso, é induzida por macrófagos ativados e poderá estar igualmente envolvida na calcificação da membrana timpânica.

De acordo com Alpay et al.⁵⁶, alterações em determinados genes, nomeadamente ao nível dos receptores Toll-like da superfície celular (responsáveis pela identificação de agentes patogénicos e pela ativação do sistema imunitário), podem também originar diferenças na resposta imunitária e contribuir para o desenvolvimento de timpanosclerose⁵⁶.

Vários fatores inflamatórios parecem estar assim envolvidos simultaneamente no mecanismo de desenvolvimento da miringosclerose, embora a forma como todos interagem entre si ainda não esteja completamente esclarecida.

1.6.3 Radicais Livres

Apesar da etiologia da miringosclerose não ser clara, vários estudos nesta área têm-se focado no papel dos radicais livres de oxigénio como causa do aparecimento de miringosclerose^{16,18,36,46,57,58}. Os radicais livres são espécies moleculares altamente reativas, com um ou mais electrões não emparelhados, que provocam lesão tecidular através da alteração química de lípidos, proteínas, hidratos de carbono e ADN^{29,37}. Os radicais livres de oxigénio são produzidos pelo mecanismo oxidativo normal, mas podem também resultar de um processo inflamatório, da toxicidade do oxigénio e da radiação³⁷. Em situações normais, o sistema enzimático atua como mecanismo protetor mas quando este se encontra debilitado, os radicais livres aumentam^{37,54}.

A relação entre radicais livres de oxigénio e a ocorrência de miringosclerose tem sido provada em vários modelos experimentais^{16,36,46,59,60}.

A concentração de oxigénio no ambiente parece ser um fator importante da patogénese da timpanosclerose³⁷. A concentração de oxigénio ao nível do ouvido médio (de 5 a 10%) é muito inferior à concentração atmosférica (cerca de 21%)³⁷, sendo que os gases do ouvido médio se equilibram com os gases sanguíneos ou com as suas pressões parciais através das mucosas³⁷. Por exemplo, no caso particular da miringotomia com ou sem colocação de tubo, o procedimento vai aumentar a concentração de oxigénio ao nível da membrana timpânica e da cavidade do ouvido médio, em cerca de 10%, originando um ambiente com excesso de oxigénio^{37,54}. Este excesso de oxigénio vai aumentar a oxigenação dos tecidos, situação que combinada com trauma na membrana timpânica pode provocar um aumento da produção de radicais livres, dando origem a lesão tecidular com fibrose e degeneração hialina^{37,54}.

O aumento de radicais livres de oxigénio e a diminuição dos mecanismos de defesa antioxidante estão relacionados com o desenvolvimento de doença inflamatória e a inflamação por si desempenha igualmente um papel importante na formação de miringosclerose, através de mediadores como o óxido nítrico^{16,46}.

De acordo com Karlidağ et al.²⁹, os níveis de óxido nítrico são mais elevados em doentes com timpanosclerose que em doentes sem timpanosclerose. Por outro lado, os níveis de anti-oxidantes naturais como a superóxido dismutase e a catalase, responsáveis pela prevenção de dano tecidual provocado pelos radicais livres de oxigénio, são mais baixos²⁹. A superóxido dismutase é o primeiro antioxidante no mecanismo de defesa contra radicais livres e desempenha um papel na desintoxicação do radical superóxido enquanto, a enzima catalase contribui para a desintoxicação do radical peróxido de hidrogénio¹⁹. Níveis baixos de antioxidantes aumentam o dano provocado pelos radicais livres de oxigénio o que torna o ambiente mais favorável para o desenvolvimento de timpanosclerose¹⁹. Akyigit et al.⁶¹ demonstraram uma diferença significativa nos polimorfismos genéticos destas enzimas anti-oxidantes em doentes com timpanosclerose relativamente aos doentes com otite média crónica sem timpanosclerose.

Estudos recentes demonstraram que a formação de placas de miringosclerose pode ser reduzida ou prevenida através da administração de antioxidantes, sequestradores de radicais livres e anti-inflamatórios ^{3,36,37,46,57,58,62}.

Özcan et al.^{46,63} estudou a aplicação tópica de *N*-acetilcisteína, um composto anti-inflamatório e sequestrador de radicais livres, em membranas timpânicas sujeitas a miringotomia e concluiu que este reduz a ocorrência de miringosclerose, em ratos. Os níveis de peróxidos lipídicos e de NO diminuem com a aplicação de *N*-acetilcisteína⁶³. Estes resultados são corroborados por Dunbar et al.⁵³, que concluem que tanto o nível de esclerose como o nível de inflamação (traduzido pela infiltração de mononucleares, polimorfonucleares e fibroblastos) estão reduzidos em ratos, aos quais foram administrados topicamente ácido ascórbico e *N*-acetilcisteína⁵³, o que resultou numa diminuição do desenvolvimento de miringosclerose⁵³. Ocorreu simultaneamente uma diminuição da expressão de TGF- β e de iNOS⁵³. Também Spratley et al.¹⁶ confirmam que a aplicação tópica de ácido ascórbico na membrana timpânica perfurada de ratos reduz significativamente a formação de miringosclerose.

De forma semelhante, Kazikdas et al.³⁵, Uneri et al.³⁷ e Polat et al.⁶⁴ demonstraram que a administração vitamina E (α -tocoferol), um poderoso agente antioxidante, diminuiu a formação de miringosclerose em ratos. Em outro estudo, Uneri et al.⁶⁵ aplicaram vitamina E em ouvidos de crianças entre os 2 e os 10 anos que foram submetidas a miringotomia com inserção de tubos⁶⁵. Estes autores concluíram que também neste caso, a aplicação tópica de vitamina E diminui o desenvolvimento de miringosclerose⁶⁵.

Em outros estudos foram utilizados distintos compostos antioxidantes ou anti-inflamatórios como o Ginkgo Biloba⁵⁸, CAPE (Caffeic acid phenyl ester)⁶⁶, L-NAME (N-nitro L-arginina metil ester)⁵⁰, finespirida⁵⁷, licopeno⁶⁷ e L-Carnitina⁵⁴ com resultados semelhantes.

Pode-se assim concluir que a presença de radicais livres desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da miringosclerose.

1.6.4 Trauma Provocado por Miringotomia

Diversos estudos indicam que o trauma tecidular é muito possivelmente um fator importante no desenvolvimento de miringosclerose^{26,34,65,68}. O trauma mais frequentemente associado ao desenvolvimento de miringosclerose é a miringotomia com inserção de tubos^{6,13,26,34}. Este procedimento cirúrgico é considerado a cirurgia otológica mais frequentemente efetuada e provavelmente a causa mais frequente de miringosclerose^{34,65}.

A etiologia e a patogênese exatas ainda não estão completamente explicadas⁶. No entanto como foi explicado anteriormente e de acordo com Polat et al.⁶⁴, a miringotomia causa, por si só, um aumento significativo na quantidade de espécies reativas de oxigênio na membrana timpânica e na mucosa do ouvido médio o que pode promover o desenvolvimento de miringosclerose. A miringotomia também provoca uma reação inflamatória na membrana timpânica e nos tecidos do ouvido médio o que leva à migração para esse local de células polimorfonucleares e de macrófagos que produzem espécies reativas de oxigênio⁵⁴. Assim, o processo inflamatório e o excesso de oxigênio no ambiente, induzidos pela miringotomia, podem aumentar a produção de radicais livres de oxigênio e potencialmente iniciar danos tecidulares irreversíveis^{16,64}. O aumento de produção de radicais livres de oxigênio pode também contribuir para a acumulação e agregação de cálcio e fosfato³⁷.

Segundo Sakalli et al.⁶⁹ a utilização de radiofrequência para efetuar a miringotomia diminui a taxa de miringosclerose⁶⁹. Esta técnica permite uma incisão com bordos lisos e sem hemorragia, ou seja, provoca uma menor lesão tecidular no local da miringotomia⁶⁹. Assim sendo reduz a formação de espécies reativas de oxigênio provenientes da ativação fagocitária⁶⁹. Também Erdurak et al.⁷⁰ defendem que existe uma incidência inferior de miringosclerose quando a miringotomia é efetuada por radiofrequência. Neste estudo, a taxa de miringosclerose foi de 23,3% nos ouvidos nos quais foi utilizada radiofrequência para miringotomia para inserção de tubos e de 50% nos ouvidos nos quais foi feita incisão com miringótomo⁷⁰.

O trauma provocado pela miringotomia parece assim ser um fator facilitador da miringosclerose uma vez que quando este é reduzido, por exemplo pela utilização da radiofrequência, o desenvolvimento de miringosclerose é inferior.

Se à miringotomia se associar a aplicação de tubos a probabilidade de desenvolvimento de miringosclerose é maior. Tos et al.²⁴, num estudo efetuado em crianças com otite média com efusão bilateral, nas quais inseriam um tubo de ventilação num dos ouvidos e efetuaram apenas miringotomia no outro, determinaram que 48% dos ouvidos com tubos apresentavam miringosclerose comparando com 19% nos ouvidos sem tubos. Em outros estudos, como o de Uneri et al.⁶⁵ e Kay et al.²⁸ ou na revisão da literatura efetuada por Browning et al.⁷⁸, estão descritas percentagens de miringosclerose na ordem dos 30% em ouvidos com miringotomia com inserção de tubos.

A patogénese da miringosclerose pela inserção de tubos tem sido explicada de várias formas. Tos et al.²⁴ observaram tecido de granulação nos limites do tubo e consideraram que a sua presença poderia ser consequência de uma reação a corpo estranho. Por outro lado, a relativa imobilidade da membrana timpânica devido ao tubo foi considerada um fator de pré-disposição para a miringosclerose^{21,24}. Este facto é sustentado pelo facto das placas de esclerose em forma de ferradura raramente serem encontradas perto do umbo, onde a mobilidade do tímpano é mais elevada²⁴. A influência mecânica do tubo de ventilação na membrana timpânica foi analisada por Lesser et al.¹⁷ que estudou a distribuição da timpanosclerose 15 anos após a inserção de tubos. Verificou que as placas eram mais evidentes nas áreas que possuíam maior tensão de cisalhamento (shear stress) entre as camadas da membrana timpânica¹⁷. A microscopia electrónica demonstrou que a massa do tubo poderia provocar tensão suficiente para quebrar pequenas fibras situadas na lâmina própria e que o fenómeno da miringosclerose seria uma consequência da reparação dessas lesões¹⁷. É assim possível pressupor que esta tensão contribui para o desenvolvimento da doença¹⁷. O trauma físico contínuo de um corpo estranho, aliado ao trauma inflamatório, pode provocar dano repetido da camada interna de fibras e fibrilas^{17,71}. Outro aspecto relaciona-se com o aumento de radicais livres. Conforme afirmam Uneri et al.³⁷, a inserção de tubos de ventilação na

membrana timpânica aumenta a quantidade de radicais livres de oxigênio neste local, e que revestindo o tubo com um antioxidante, como a vitamina E, existe diminuição da formação de radicais livres e por conseguinte de miringosclerose.

É possível que o próprio ato de inserção do tubo contribua para a miringosclerose¹⁷. Ao inserir um tubo de ventilação, certas fibras da camada circular interna e da radial externa serão seccionadas e não conseguirão ser reparadas imediatamente o que poderá afetar o resto do tímpano¹⁷.

Existe também influência do tempo de permanência do tubo de ventilação. A taxa de miringosclerose aumenta quando o tubo de timpanotomia permanece na membrana timpânica por longos períodos de tempo³. De acordo com Yaman et al.³ a taxa de miringosclerose foi mais elevada em doentes cujos tempos de extrusão dos tubos de ventilação foram superiores a 12 meses.

No que diz respeito ao tipo de material do tubo de ventilação, este parece não ter influência. Prendergast et al.⁷² analisaram o material de que é composto o tubo de ventilação e a sua possível relação com o aparecimento de timpanosclerose. No entanto, não foi demonstrada qualquer relação entre a incidência de miringosclerose e o material do tubo utilizado⁷².

1.6.5 Predisposição Genética

A hipótese da genética ter um papel na etiopatogenia da timpanosclerose tem sido colocada por diversos autores, nomeadamente por Koc e Uneri⁴ que consideraram existir uma diferença significativa no desenvolvimento de miringosclerose entre crianças do sexo masculino e feminino.

Recentemente Akyigit et al.⁶¹ investigaram os polimorfismos genéticos que afetavam a iNOS, a superoxide dismutase e catalase (enzimas anti-oxidantes) em doentes com otite média crónica com e sem timpanosclerose, comparando-os com um grupo de voluntários saudável. Verificaram a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os vários grupos, o que sugere a existência de predisposição genética para o desenvolvimento de miringosclerose.

1.7 Timpanosclerose como Calcificação Distrófica

A timpanosclerose pode ser considerada como uma forma de calcificação distrófica. De facto esta designação corresponde à deposição de sais de cálcio (fosfato, carbonatos, citratos , etc) em tecido não osteoide, endurecendo-o.

Em oposição à calcificação metastática, na calcificação distrófica a lesão é habitualmente mais localizada, não cursa com o aumento dos níveis plasmáticos de cálcio ou fosfato e habitualmente atinge tecidos previamente lesados.

A calcificação distrófica ocorre habitualmente em tecidos conjuntivos fibrosos hialinizados em lenta e prolongada degeneração, como na parede de vasos esclerosados (ex: placas ateromatosas antigas), em tendões, em válvulas cardíacas, e em alguns tumores (ex: leiomiomas uterinos, meningiomas, carcinomas mamários e papilares da tireóide e do ovário).

A calcificação distrófica ocorre também nas áreas de necroses antigas e não reabsorvidas, como na linfadenite caseosa da tuberculose, nos enfartes antigos, ao redor de parasitas e larvas mortas, na necrose enzimática das gorduras da pancreatite, nos abscessos crônicos de difícil resolução e em trombos venosos crônicos. Em órgãos tubulares (ductos e vesículas), a calcificação pode envolver núcleos orgânicos de detritos celulares permitindo a formação de cálculos.

Neste sentido vários autores têm estabelecido relação entre a timpanosclerose e a aterosclerose, considerando uma possível fisiopatologia comum^{73,74}.

A aterosclerose é uma patologia imuno-inflamatória das grandes e médias artérias, no sentido em que tanto a inflamação crónica como o processo imunitário estão descritos como fatores responsáveis pelo desenvolvimento da patologia⁷⁵. Pelo excesso de deposição de gordura²³, as paredes arteriais tornam-se mais espessas e perdem a sua elasticidade apresentando lesões no endotélio vascular^{23,74}. Os principais intervenientes descritos no processo

patogénico da aterosclerose são as células endoteliais, as células inflamatórias (leucócitos) e as células musculares lisas (da íntima)²³.

Diversos estudos têm assinalado semelhanças entre a timpanosclerose e a aterosclerose^{73,74}. Em primeiro lugar, ambas as patologias possuem um mecanismo patogénico semelhante com origem numa reação inflamatória^{27,81,82}. Esta ocorre como resposta a um trauma (na aterosclerose este trauma deve-se ao fluxo sanguíneo em si, enquanto na timpanosclerose, este pode estar relacionado com a miringotomia ou infeção)^{23,73,74}. Por outro lado, existem várias semelhanças histológicas entre os dois processos: a presença de células inflamatórias e de placas calcificadas derivadas de vesículas da matriz^{73,74}. Em ambas as patologias, a etiologia ainda não está completamente esclarecida⁸². Igualmente, tanto na timpanosclerose como na aterosclerose, nem todos os indivíduos sujeitos aos mesmos fatores de risco desenvolvem a patologia⁷³.

Outro fator que parece indicar uma possível relação entre as duas patologias é o aumento de incidência de timpanosclerose, mais concretamente miringosclerose, em doentes com doença arterial coronária.

Koc e Uneri⁷⁴ encontraram uma correlação estatística entre a timpanosclerose e a aterosclerose. Estes autores examinaram 1024 doentes com doença arterial coronária e determinaram uma incidência de 67% de timpanosclerose (miringosclerose)⁷⁴. Este valor foi bastante elevado e estatisticamente significativo quando comparado com a incidência determinada para o grupo de indivíduos sem aterosclerose (12%)⁷⁴.

Os resultados deste estudo são corroborados por Pirodda et al⁷³, que determinaram uma incidência superior de miringosclerose (36%), em doentes submetidos a endarterectomia, quando comparada com incidência de miringosclerose no grupo controlo (12%)⁷³.

No entanto, estes são contrapostos pelo estudo de Ciçek et al²³ no qual não foi detectada nenhuma associação entre timpanosclerose e aterosclerose. Estes autores determinaram uma incidência de miringosclerose de 5,9%, em doentes

com doença arterial coronária, sem relevância estatística quando comparada com a incidência no grupo controlo.

Em outro estudo de Koc e Uneri⁷⁶, foram observadas e comparadas amostras de tecido procedentes tanto de placas de aterosclerose como de timpanosclerose. As placas foram examinadas por microscopia ótica e electrónica⁷⁶. A característica mais importante de ambos os grupos foi o aumento significativo das fibras de colagénio e das áreas de calcificação⁷⁶. O processo de calcificação no ouvido médio assemelha-se ao que ocorre na aterosclerose²³. Os feixes de fibras de colagénio eram irregulares na sua aparência, e foram observados depósitos de cálcio entre eles e ao seu redor⁸⁴. Outro aspecto em comum, entre ambos os grupos, foi o aumento de células inflamatórias e fibroblastos⁷⁶. A reação dos tecidos à lesão e a aparência histopatológica desta reação são fundamentalmente os mesmos em ambas as patologias, embora os factores que provocam a lesão sejam diferentes⁷⁴.

Pelas semelhanças existentes entre as duas patologias, juntamente com a elevada incidência de miringosclerose em doentes com aterosclerose, parece existir indicação que estas estão de facto relacionadas e que a predisposição genética pode desempenhar um papel no desenvolvimento destas patologias⁷⁴. No entanto, serão necessários mais estudos de forma a definir concretamente esta relação e quais as suas implicações práticas.

1.8 Tratamento da Timpanosclerose

Não existe tratamento definido para a timpanosclerose ou miringosclerose^{3,12,55,63}. De facto o tratamento existente é a remoção cirúrgica da placa de timpanosclerose cujo o objetivo é a correcção da perda auditiva induzida pela patologia ao reduzir a mobilidade da cadeia tímpano-ossicular. Assim sendo apenas há indicação para intervenção quando existe interferência na transmissão sonora⁷⁷.

No entanto, mesmo nestas condições este é ainda um tema muito controverso⁷⁶. Primeiro porque ainda existe a convicção empírica que ocorre recorrência da timpanosclerose após a sua remoção^{3,78}. No entanto são vários os estudos têm demonstrado que os resultados cirúrgicos são muito estáveis, mesmo a longo prazo, com a obtenção de limiares auditivos pós-operatórios sobreponíveis aos de doentes com otites médias crónicas sem timpanosclerose^{76,79-81}.

Segundo, porque a cirurgia inclui uma multiplicidade de opções, atendendo a que o processo patológico é muito variável pelo envolvimento da cadeia tímpano-ossicular imprevisível. Este facto, por um lado pressupõe a mestria em todas as técnicas timpanoplásticas e estapédicas, por outro impede a compilação do número adequado de casos para estudo, bem como a dificuldade em conseguir controlos adequados. Assim, existe dificuldade no esclarecimento inequívoco dos resultados cirúrgicos e no estabelecimento de recomendações e guidelines⁷⁶.

Em terceiro lugar porque a cirurgia da timpanosclerose pode resultar em perda auditiva neurosensorial iatrogénica, ocorrendo em cerca 4,5 a 10% dos casos em procedimentos estapédicos^{10,12,76}.

Relativamente à remoção das placas de miringosclerose da membrana timpânica, está de uma forma geral estabelecido que a sua remoção não é necessária se não interferir com a condução do som⁷⁷. Atendendo a que a mobilidade da membrana não é alterada significativamente em muitos casos, não é necessário qualquer tratamento. A excepção é quando a placa de miringosclerose está aderente ao anulus ou ao cabo do martelo ou excede um

terço da superfície da membrana timpânica, porque, nestas circunstâncias, existe interferência com a capacidade vibratória do tímpano^{2,20}.

A técnica cirúrgica inclui a dissecação da camada externa epitelial e a deslocação medial da placa para proceder à sua remoção. Austin considera que não é necessário a remoção completa da espessura da placa desde que a camada restante seja suficientemente fina que não comprometa a mobilidade da membrana timpânica⁸².

Relativamente aos procedimentos da cadeia ossicular é fundamental a determinação do local ou locais de fixação ossicular, sendo que os locais mais frequentemente envolvidos são a região epitimpânica e a janela oval, por vezes concomitantemente⁷⁶.

Para a abordagem da fixação epitimpanica existem duas opções: a exposição direta e mobilização dos ossículos com a remoção em piecemeal da timpanosclerose identificada ou a realização de um bypass ao ático com o restabelecimento da continuidade entre o tímpano e o ouvido interno com uma ossiculoplastia⁷⁶.

Não existem estudos randomizados que comparem os resultados das duas técnicas e muitas vezes é a preferência do cirurgião que acaba por definir a técnica a utilizar⁷⁶. Não obstante, a mobilização mantém a cadeia ossicular intacta, sendo esta a sua grande vantagem em relação ao bypass mas, é também um procedimento habitualmente mais prolongado, mais exigente, com maiores hipóteses de recidivar (quer por fibrose quer por ossificação) e tem um maior risco de perda neurosensorial iatrogénica⁷⁶.

Para a abordagem da timpanosclerose na janela oval existem fundamentalmente 2 opções principais: a mobilização ou a estapedectomia/estapedotomia. Também neste caso não existe consenso de qual a melhor técnica⁷⁶.

Tos consegue resultados a longo prazo significativamente superiores com a mobilização⁸³. Segundo este autor numa fase inicial existem melhores resultados com a estapedectomia mas com o seguimento verificou um

encerramento do Rinne aero-ósseo 20 dB em 60% dos casos de mobilização e apenas 25% dos que realizaram estapedectomia. Também Kinney obteve melhores resultados auditivos com a mobilização e menos incidência de perda neurossensorial (5% na mobilização e 26% nos doentes que realizaram estapedectomia)⁸⁴.

Existem no entanto outros autores que não encontram estas diferenças, por exemplo para Smyth os melhores resultados ocorreram com a remoção em bloco do tecido timpanosclerótico com a superestrutura do estribo seguido de estapedectomia⁸⁵. Shea e House obtiveram semelhantes resultados com as duas técnicas⁸⁶.

Em alternativa à cirurgia e também sem o objectivo de um tratamento etiológico, a reabilitação não cirúrgica conservadora com a prótese auditiva deve ser sempre considerada principalmente nos casos cirúrgicos mais complexos.

Capítulo 2

Introdução e Objetivos

CAPÍTULO 2

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

2.1 Introdução

Atualmente, a miringotomia com inserção de tubos de ventilação é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns em crianças^{25,65,66} e a principal razão pela qual uma criança é submetida a anestesia geral²⁸. É frequentemente efetuada para o tratamento de otite média com efusão^{2,87,88}, cuja prevalência é de 10 a 20% na população pediátrica entre os 3 a 5 anos. Embora considerada um procedimento simples e com benefícios significativos, a colocação de tubos de ventilação pode originar complicações ^{26,89}.

A complicação tardia mais frequente é a miringosclerose com uma incidência que varia entre os 17,1% e os 56%^{21,27}.

Embora geralmente se aceitar que a perda auditiva associada a esta complicação é pouco relevante³⁴, a miringosclerose pode causar problemas relevantes para as características vibratórias da membrana timpânica.

Kazikdas et al.⁹⁰, no seu estudo utilizando um modelo experimental em ratos, chegou à conclusão que o movimento da membrana timpânica é afetado pelas placas escleróticas da miringosclerose, o que resulta numa diminuição da amplitude nos timpanogramas, mesmo sem a presença de efusão ou inflamação no ouvido médio. Também Wielinga e Kerr⁶ afirmam que a mobilidade da membrana timpânica é bastante reduzida quando as placas de timpanosclerose envolvem áreas extensas da membrana timpânica, o que leva a perda auditiva acentuada. A mobilidade da membrana timpânica poderá ser significativamente reduzida se a placa estiver aderente ao annulus ósseo, ao cabo do martelo ou se a placa exceder um terço da membrana timpânica⁶.

Igualmente e de acordo com o estudo de Khodaverdi et al.²⁵, existe um efeito linear entre o aumento da extensão da esclerose e a perda de audição nos

ouvidos sujeitos a miringotomia: quanto maior o grau de esclerose maior a perda de audição, o qual em média foi de 5dB²⁵.

Ainda não existe consenso sobre a etiologia da miringosclerose, embora alguns mecanismo pareçam ter influencia no seu desenvolvimento como vimos anteriormente. Outros fatores, nomeadamente a permanência prolongada dos tubos³, hemorragia durante a cirurgia⁹¹, hipercalcémia⁹² e aspiração do conteúdo intra-timpanico⁹³ têm sido relacionados com uma maior incidência de miringosclerose após a colocação de tubos.

A investigação de factores preditivos para o aparecimento da miringosclerose, nomeadamente factores de técnica cirúrgica, poderá identificar grupos de risco para o seu desenvolvimento, prevenir o seu aparecimento e eventualmente, melhorar a compreensão da patologia, não só da miringosclerose associada à colocação de tubos mas da timpanosclerose na sua globalidade.

2.2 Objetivos

O **objetivo geral** deste estudo é determinar fatores preditivos para o aparecimento de miringosclerose pós-miringotomia com colocação de tubos transtimpânicos de curta duração.

Os **objetivos específicos** são:

- Determinar fatores clínicos que possam prever o aparecimento de miringosclerose.
- Determinar se o local da miringotomia influencia o aparecimento de miringosclerose.
- Determinar se o tipo de incisão influencia o aparecimento de miringosclerose
- Verificar se a aspiração do conteúdo da caixa contribui para o aparecimento de miringosclerose.
- Caracterizar padrões de miringosclerose após colocação de tubo transtimpânico, relativamente à localização e extensão, e determinar a sua repercussão auditiva.

Capítulo 3

Material e Métodos

MATERIAL E MÉTODOS

Para o cumprimento dos objectivos o estudo dividiu-se em duas fases.

A primeira fase, clínica, orientada para a investigação dos primeiro quatro objectivos específicos, iniciou-se a fevereiro de 2013 no Hospital de Vila Franca de Xira e envolveu duas metodologias diferentes que decorreram paralelamente.

A segunda fase, para verificar o quinto objectivo específico, foi realizada no final do estudo, após a obtenção dos resultados da fase anterior, e contou com a colaboração da Faculdade de Engenharia do Porto, tendo sido utilizado um modelo biocomputacional do ouvido médio.

3.1 Primeira Fase

Na primeira fase realizou-se um estudo analítico de coorte longitudinal, prospetivo que incidiu sobre doentes submetidos a miringotomia com colocação de tubos transtimpânicos de curta duração por otite média crónica com efusão.

Nos mesmos doentes foi também realizado, um ensaio clínico, controlado, com metodologia PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint).

Foram incluídos no estudo todos os doentes com otite média com efusão submetidos a miringotomia com colocação de tubos transtimpânicos uni ou bilateral no Hospital de Vila Franca de Xira no período de fevereiro de 2013 e maio de 2014 e que aceitaram (ou os seus representantes legais) participar no estudo assinando o consentimento informado.

Os critérios de exclusão considerados foram:

- Presença de timpanosclerose prévia à cirurgia;
- No caso de indicação cirúrgica unilateral, o ouvido contralateral possuir qualquer patologia crónica à excepção da otite média com efusão;
- Impossibilidade de comparecimento nas consultas de seguimento
- Recusa do doente, ou representante legal, em participar no estudo.

Todos os doentes incluídos foram avaliados num conjunto de parâmetros pré, intra e pós-operatórios que se detalham adiante no capítulo “Especificações de recolha de dados” e realizaram timpanograma prévio à cirurgia e após a extrusão do tubo, que foi classificado, segundo a classificação de Jerger, em tipo A (mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular), B (ausência de mobilidade do sistema tímpano-ossicular, pode representar otite média com efusão) e C (pressão negativa no ouvido médio, representa disfunção da tuba auditiva).

No ensaio clínico o controlo utilizado foi o ouvido contralateral, sendo comparado o tipo de incisão realizada (radial ou não radial), a localização da incisão (quadrante anterior-inferior ou pósterio-inferior) e a aspiração ou não do conteúdo da cavidade timpânica.

A aleatorização realizou-se da seguinte forma (Tabela 3.1): doentes que nasceram nos 6 primeiros meses do ano a incisão foi radial no ouvido direito e não radial no ouvido esquerdo e vice-versa se nascerem no último semestre do ano; doentes que nasceram nos meses pares (fevereiro, abril, junho, agosto, outubro e dezembro) foi colocado o tubo no quadrante antero-inferior à direita e no quadrante pósterio-inferior à esquerda e vice-versa se nasceram nos meses ímpares; doentes que nasceram nos primeiro e terceiro trimestre do ano foi aspirado o conteúdo da caixa timpânica à direita e não foi aspirado à esquerda e vice-versa se nasceram nos restantes meses. Em casos pontuais em que ocorreu hemorragia abundante a aspiração realizou-se mesmo que não fosse prevista inicialmente pela aleatorização.

Tabela 3.1. Aleatorização. (rad: radial, n rad: não radial, ant-inf: antero-inferior, pos-inf: pósterio-inferior, asp: aspiração, nasp: sem aspiração)

	Mês de Nascimento											
	jan.	fev.	mar.	abr.	maio	jun.	jul.	ago.	set.	out.	nov.	dez.
ouv. dto.	rad pos-inf asp	rad ant-inf asp	rad pos-inf asp	rad ant-inf nas	rad pos-inf nasp	rad ant-inf nasp	n rad pos-inf asp	n rad ant-inf asp	n rad pos-inf asp	n rad ant-inf nasp	n rad pos-inf nasp	n rad ant-inf nasp
ouv. esq.	n rad ant-inf nasp	n rad pos-inf nasp	n rad ant-inf nasp	n rad pos-inf asp	n rad ant-inf asp	n rad pos-inf asp	rad ant-inf nasp	rad pos-inf nasp	rad ant-inf nasp	rad pos-inf asp	rad ant-inf asp	rad pos-inf asp

O procedimento cirúrgico foi realizado sob anestesia geral, balanceada, por 5 cirurgiões distintos, especialistas em otorrinolaringologia e designados na apresentação dos resultados por 1, 2, 3, 4 e 5. Em todos os casos foi utilizado um microscópio óptico cirúrgico da Leika, modelo F40. Procedeu-se inicialmente e em caso de necessidade, à remoção de cerúmen existente no canal auditivo externo com aspiração ou gancho de cerúmen de modo a expor

toda a membrana timpânica. A miringotomia (radial ou não radial) foi realizada com micro-bisturi/ miringótomo tipo **Politzer, da Storz**, no quadrante pósteroinferior ou antero-inferior, conforme aleatorização. Para a aspiração do conteúdo da caixa, quando realizada, utilizou-se cânula de aspiração de calibre fino (1,4 ou 2 mm). Em todos os casos, foi colocado tubo de ventilação de fluoroplástico de Shepard, da Xomed, com 1,14 mm, utilizando para isso uma micropinça de crocodilo da Storz. No final da cirurgia foi aplicado ofloxacina tópica, cerca de 4 gotas.

No pós-operatório, o seguimento dos doentes foi realizado de seis em seis meses até à extrusão dos tubos, sempre pelo mesmo otorrinolaringologista que desconhecia os procedimentos realizados em cada ouvido. Em cada uma destas visitas foi sempre realizada uma otoscopia com microscópio ótico (LABOMED PRIMA da Tecnigen) para a identificação de miringosclerose.

Foi considerado o aparecimento de miringosclerose a identificação de placas de coloração branca no tímpano, sendo a sua distribuição registada numa imagem base, na aplicação para iPad “Caderno “ da SCM PUBLISHING, versão 1,3 (Figura 3.1).

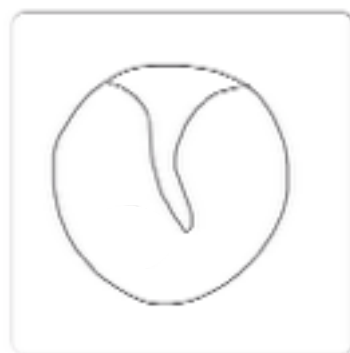


Figura 3.1. Imagem base do tímpano onde foi registada a distribuição da miringosclerose.

3.1.1 Especificações de Recolha de Dados

A recolha e registo de dados foi feita progressivamente ao longo do desenvolvimento do estudo, iniciando-se no dia da realização da proposta operatória e após a obtenção do consentimento informado do doente ou representante legal.

A base de dados obtida foi tratada estatisticamente, comparando-os com o outcome do estudo (desenvolvimento de miringosclerose).

Na visita pré-operatória foram obtidos os seguintes dados:

1. Data de nascimento.
2. Género.
3. Calcemia.
4. Presença de alguma malformação craniofacial.
5. Existência de cirurgias otológicas anteriores.
6. Número de otites no último ano (nenhuma; até 3; de 4 a 6; mais de 6).
7. Número de episódios de otorreia no último ano (nenhum; até 3; de 4 a 6; mais de 6).
8. Número de antibióticos realizados no último ano por patologia ORL (nenhum; até 3; de 4 a 6; mais de 6).
9. Presença ou ausência de hipertrofia adenóide.
10. Tipo de timpanograma de acordo com classificação de Jerger no ouvido direito e esquerdo.

A segunda parte foi preenchida no dia da cirurgia e incluiu os seguintes pontos:

1. Cirurgia realizada.
2. Data da cirurgia.
3. Aspecto otoscópico prévio à cirurgia (normal/anormal: presença de alterações tróficas do tímpano, bolsas de retracção), no ouvido direito e esquerdo.
4. Tipo de incisão (radial/ não radial), no ouvido direito e esquerdo.
5. Local de miringotomia (quadrante antero-inferior/ pósterio-inferior), no ouvido direito e esquerdo.
6. Presença ou não de efusão, no ouvido direito e esquerdo.
7. Características da efusão (serosa/mucosa), no ouvido direito e esquerdo.
8. Hemorragia intraoperatória ou não, no ouvido direito e esquerdo
9. Realizou-se aspiração ou não do ouvido médio, no ouvido direito e esquerdo?

No período de follow-up foram contemplados os seguintes pontos em cada uma das visitas:

1. Número de episódios de otorreia nos últimos 6 meses, no ouvido direito e esquerdo,
2. Bloqueio ou não do tubo, no ouvido direito e esquerdo.
3. Tubo implantado ou não, no ouvido direito e esquerdo.
4. Se tubo já extrusado (no ouvido direito e esquerdo):
 - a. Existe perfuração?
 - b. Existe miringosclerose? Quais as suas características (localização e percentagem de tímpano envolvido)?

- c. Tipo de timpanograma de acordo com classificação de Jerger no ouvido direito e esquerdo.

Para o tratamento estatístico utilizou-se o programa SPSS para windows (versão 21). Foram utilizados os testes: coeficiente de correlação de Kendall, qui-quadrado, coeficiente de correlação de Pearson e ANOVA 1 factor. Um resultado de $p < 0,05$ foi aceite como significativo.

3.2 Segunda Fase

A segunda fase do estudo teve a colaboração da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, tendo sido utilizado um modelo geométrico de ouvido médio que utiliza o método dos elementos finitos, descrito por Gentil et al^{20,94}.

3.2.1 Métodos dos Elementos Finitos

3.2.1.1 Introdução

A engenharia e a ciência podem descrever determinados fenómenos físicos em termos de equações diferenciais parciais. O Método dos Elementos Finitos (MEF) é uma abordagem numérica que permite resolver essas equações de forma aproximada.

O MEF procura modelar um problema genérico que envolve meios contínuos, através da análise de partes discretas desses meios, para os quais é possível conhecer ou obter uma descrição matemática do seu comportamento. A este processo de análise estruturada das partes em detrimento do todo dá-se o nome de discretização. Assim designa-se elemento finito a uma sub-região de um meio contínuo com um tamanho finito.

O objectivo do MEF é resolver um problema complexo, ou mesmo sem solução analítica, através da resolução sequencial e estruturada de vários problemas mais simples e com solução matemática (exata ou aproximada), que, quando agrupadas, permitem solução do problema global inicial.

A origem deste método ocorreu no final do século XVIII, mas só com a introdução dos computadores foi possível o seu desenvolvimento. Os trabalhos de Courant⁹⁵, em 1946 e Argyris⁹⁶, em 1965, foram significativos para o desenvolvimento do método.

Independentemente da aplicação, uma análise estrutural do MEF inclui um conjunto de procedimentos sequenciais. Inicia-se com a discretização da estrutura, ou seja, o meio contínuo é subdividido em elementos finitos.

Seguidamente esses elementos são conectados por um número discreto de pontos nodais situados nas suas fronteiras, chamados nós. Posteriormente define-se as propriedades do material dos elementos e escolhe-se um conjunto de funções para determinar o estado de deslocamento dentro de cada elemento finito, em termos dos seus deslocamentos nodais. As funções de deslocamento determinam o estado de deformação dentro de um elemento em termos dos deslocamentos nodais. Estas deformações iniciais e as propriedades constitutivas do material definem o estado de tensão através dos elementos. Segue-se o agrupamento de matrizes de massa, de amortecimento e de rigidez, que são derivadas de um método baseado em funções de forma. Estas matrizes relacionam o deslocamento nodal, velocidade e aceleração nas forças aplicadas sobre os nós. Depois faz-se a aplicação de cargas - forças ou momentos aplicados externamente de forma concentrada ou distribuída. Definem-se depois as condições de fronteira e procede-se à resolução de sistemas de equações algébricas lineares. Por fim, faz-se o cálculo de deslocamento, tensões, reacções, modos naturais ou outra informação de pós-processamento.

A gama de aplicação dos elementos finitos é muito vasta, por exemplo: análise de acidentes, análise de fluxos em lagoas, poluentes e contaminantes no ar e sistemas de ventilação. Na Medicina o MEF têm sido utilizados em análise de procedimentos cirúrgicos, por exemplo na cirurgia plástica, mas também no desenvolvimento de próteses, sendo possível analisar características de um doente particular e personalizar a concepção de uma prótese ideal.

O primeiro trabalho conhecido sobre o comportamento biomecânico do ouvido médio que utilizou o MEF foi realizado em 1978, com um gato⁹⁷. Este modelo não era no entanto adequado para investigar o ouvido médio humano. Desde então alguns modelos do ouvido médio humano foram desenvolvidos⁹⁸⁻¹⁰³. Em 2008, Gentil e colaboradores construíram um modelo geométrico digital constituído pelos principais componentes do ouvido médio, que engloba a membrana timpânica, martelo, bigorna, estribo, ligamentos, articulações e músculos e a impedância coclear.

3.2.1.2 Modelo do ouvido médio baseado no Método dos Elementos Finitos

O modelo biocomputacional tridimensional, utilizado neste trabalho, foi construído baseado em imagens extraídas de uma topografia axial computadorizada pertencentes a uma mulher de 65 anos, normo-ouvinte e sem patologia otológica^{104,105}.

A metodologia utilizada foi baseada na segmentação manual, utilizando um software de CAD, devido ao difícil reconhecimento dos contornos das imagens dos ossículos do ouvido médio pela sua estrutura e reduzido tamanho. Assim, foram usados métodos unicamente manuais para o seccionamento das imagens e delimitação de contornos da área de interesse. Uma vez extraídos todos os contornos das secções transversais, foi feita a reconstrução entre eles, e finalmente, obtido o modelo geométrico 3D. O estribo pelo seu reduzido tamanho, foi criado com base nas dimensões descritas por Anson e Donaldson¹⁰⁶.

O tímpano foi adaptado baseado nas dimensões descritas no trabalho de Paço^{107,108,109}. Foi dividido topograficamente em seis áreas, quatro na *pars tensa* (quadrantes póstero-superior, póstero-inferior, ântero-superior e ântero-inferior) e duas na *pars flaccida*. A altura do tímpano (eixo vertical) considerada, que representa a distância que separa o limite superior do inferior passando pelo martelo, foi em média de 9,7 mm. A largura do tímpano (eixo horizontal), determinada como a distância transversal umbo, foi em média de 8,8 mm.

Relativamente às dimensões da *pars tensa*, o umbo foi tido como referência. Considerou-se a distância do umbo à margem anterior do tímpano em média de 3,9 mm, à margem posterior de 5,2 mm e à margem inferior de 4,3 mm. As dimensões da parte anterior da *pars flaccida* foi um valor médio de 1,6 mm, da parte posterior foi de 3,0 mm. A altura considerada foi em média de 1,7 mm.

Usando o programa ABAQUS foi feita a discretização do modelo, iniciando pela membrana timpânica e posteriormente os ossículos.

A membrana timpânica foi discretizada usando elementos tridimensional hexaédricos de oito nós (num total de 11.165 elementos com 16.560 nós na malha de elementos finitos), sendo dividida na *pars flaccida*, que representa 10% da área total do tímpano e na *pars tensa*, responsável pela vibração (Figura 3.1).

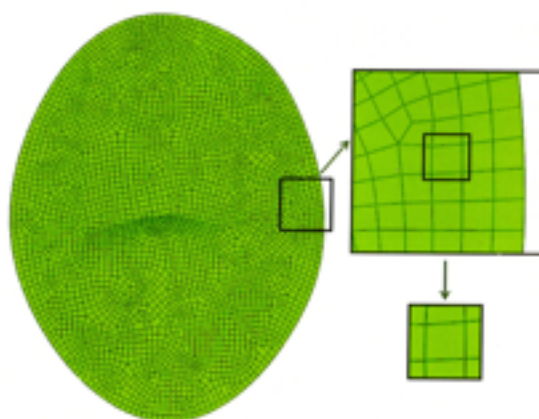


Figura 3.1. Elementos finitos da membrana timpânica [adaptado de Carolina Ana Garbe 2010¹¹⁰].

Foi considerado que a *pars tensa* do tímpano é composta por três camadas: a mais externa, epidérmica e que se continua com a pele do canal auditivo externo, a camada intermédia, fibrosa e a camada interna, mucosa, contínua com o revestimento do ouvido médio.

As propriedades mecânicas consideradas para o tímpano foram determinadas segundo a sua anatomia. A *pars flaccida* e a camada externa e interna da *pars tensa* foram consideradas isotrópicas com um módulo de Young de $1.00\text{E}+07$ N/m². A camada intermédia da *pars tensa* considerou-se ortotrópica com módulo de elasticidade tangencial de $2.00\text{E}+07$ N/m² e radial de $3.20\text{E}+07$ N/m². O coeficiente de Poisson da membrana timpânica foi de 0,3 e a massa específica estabelecida foi de $1,20\text{E}+03$ Kg/m³.

Para a discretização dos ossículos utilizou-se elementos tetraédricos do tipo C3D4, e não hexaédricos como na membrana timpânica, dadas as geometrias de cariz fortemente irregular.

O martelo foi formado por 18.841 elementos, utilizando 3.932 nós na malha de elementos finitos (Figura 3.2). O martelo foi dividido em três partes conforme as suas propriedades: cabeça colo e cabo. A cabeça é constituída por 5.163 elementos, o colo por 4162 elementos e o cabo por 9516 elementos.

A bigorna é formada por 39.228 elementos, totalizando 8.373 nós na malha de elementos finitos (Figura 3.2). A bigorna foi dividida em três partes conforme as suas propriedades: corpo (16.263 elementos), curta apófise (10.105 elementos), e longa apófise (12.860 elementos).

O estribo é formado por 9.218 elementos, com 2.840 nós na malha de elementos finitos (Figura 3.2).

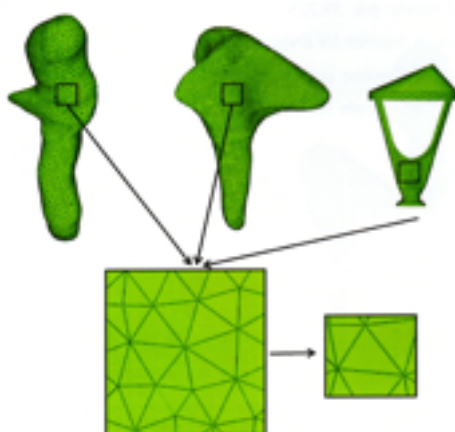


Figura 3.2. Elementos finitos dos ossículos [adaptado de Carolina Ana Garbe 2010¹¹⁰].

Assumiu-se que os ossículos tinham um comportamento isotrópico, com propriedades elásticas lineares^{111,112}, em todas as suas partes constituintes. Estabeleceu-se o valor de $1,41\text{E}+10 \text{ N/m}^2$ para o módulo de Young de todos os ossículos do ouvido médio. Os ossículos foram também considerados com um coeficiente de Poisson de 0,3^{111,112}. A massa específica varia de acordo com a parte constituinte dos próprios ossículos. A cabeça, o colo e o cabo do martelo têm respetivamente uma densidade de $2,55\text{E}+03$, $4,53\text{E}+03$ e $3,70\text{E}+03 \text{ Kg/m}^3$. O corpo, a curta apófise e a longa apófise da bigorna têm respetivamente uma densidade de $2,36\text{E}+03$, $2,26\text{E}+03$ e $5,08\text{E}+03 \text{ Kg/m}^3$. O estribo tem uma densidade de $2,20\text{E}+03 \text{ Kg/m}^3$.

A simulação das articulações entre os ossículos, martelo/bigorna e bigorna/estribo (ligamentos capsulares) foi efetuada utilizando formulações representativas de contato, com um coeficiente de fricção de 0,9^{113,114}.

Foram aplicados 3 ligamentos ao martelo: superior, lateral e anterior; e dois à bigorna: superior e posterior (Figura 3.3). Este ligamentos foram considerados como sendo elementos lineares, com dois nós, do tipo T3D2. Baseado no modelo de Yeoh¹¹⁵, os ligamentos foram considerados como tendo comportamento não linear hiperelástico^{116,117,118}.

Por fim, foram aplicados os dois músculos (músculo tensor do tímpano e estapedico), também esses com elementos lineares, sendo o modelo de Hill¹¹⁹ usado para determinar o seu comportamento.

O fluido coclear é constituído por 1.056 elementos de fluido do tipo F3D3, ligados por 2 nós sobre a platina.

Relativamente às condições de fronteira foi determinado que o conjunto formado pelos três ossículos está fixo na parte exterior à membrana timpânica pelo martelo e na parte interna à janela oval pela platina do estribo (Figura 3.3). A membrana timpânica foi fixa em toda a sua periferia por 202 nós, simulando o sulco timpânico. Na periferia da platina do estribo, foram colocados 78 elementos lineares, do tipo T3D2, formados pelos nós da platina e outros tantos exteriores, simulando o ligamento anular.

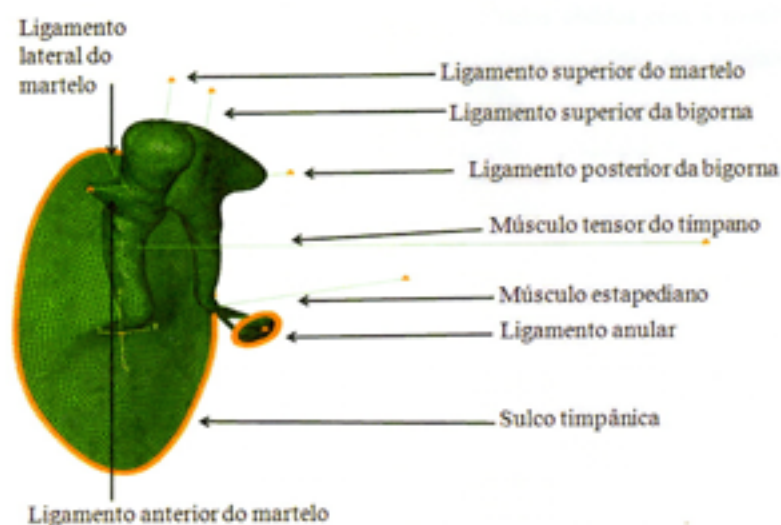


Figura 3.3. Representação das condições de fronteira do modelo [adaptado de Carolina Ana Garbe 2010¹¹⁰].

3.2.1.2 Simulação

Com o objetivo de avaliar o impacto na audição dos vários padrões de miringosclerose identificados, ao longo de uma gama frequencial entre 100hz a 10kHz, efetuaram-se simulações da aplicação de um nível de pressão sonora uniforme de 70 dB SPL no tímpano (Figura 3.4), sendo que o efeito da miringosclerose foi simulada alterando a elasticidade da região timpânica afetada, de acordo com o trabalho de Berdich²⁰, para um módulo de young de $84,4\text{E}+09 \text{ N/m}^2$, um coeficiente de Poisson de 0,273 e uma densidade de $2,60\text{E}+03 \text{ Kg/m}^3$.

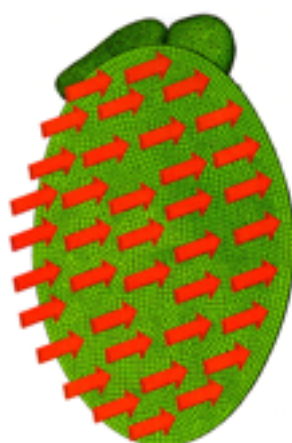


Figura 3.4. Representação da pressão sonora aplicada a membrana timpânica [adaptado de Carolina Ana Garbe 2010¹¹⁰].

Avaliaram-se posteriormente os deslocamentos obtidos com o modelo, tanto ao nível do umbo como ao nível de um ponto central da platina do estribo.

Capítulo 4

Resultados

RESULTADOS

4.1 Descrição da Amostra

No Hospital de Vila Franca de Xira foram submetidos a miringotomia com colocação de tubo transtimpânico, no período entre fevereiro de 2013 e maio de 2014, 179 doentes. Destes, 23 foram excluídos do estudo por recusa na participação (dois doentes), pela presença de timpanosclerose prévia à cirurgia (10 doentes) e por abandono das consultas de seguimento (11 doentes).

Assim foram incluídos 156 doentes, em 15 o procedimento foi unilateral, o que corresponde a um total de 297 ouvidos operados.

A Tabela 4.1 faz a caracterização da amostra relativamente às variáveis quantitativas (idade e calcémia) e a Tabela 4.2 relativamente às variáveis qualitativas pré-operatórias.

Tabela 4.1. Caracterização da amostra – variáveis quantitativas

	Min	Max	M	DP
Idade	2.60	36.50	5.50	3.65
Calcémia	7.60	10.20	9.26	.52

Tabela 4.2. Caracterização da amostra – variáveis qualitativas

	N	%
Sexo		
Masculino	89	57.1
Feminino	67	42.9
Presença de Malformação		
Sim	3	1.9

Não	153	98.1
Cirurgia Otológica Prévia		
Sim	10	6.4
Não	146	93.6
Número de otites		
Nenhuma	87	55.8
Até 3	31	19.9
Entre 4 a 6	26	16.7
Mais de 6	12	7.7
Número de episódios de otorreia		
Nenhuma	118	75.4
Até 3	21	13.3
Entre 4 a 6	9	5.8
Mais de 6	8	5.5
Toma de antibióticos		
Nenhuma	35	22.4
Até 3	53	33.9
Entre 4 a 6	46	29.5
Mais de 6	22	14.1
Hipertrofia Adenoide		
Sim	140	89.7
Não	16	10.3
Otoscopia pré-operatória		
Normal	269	90.6
Anormal	28	9.4
Timpanograma pré-operatório		
Tipo B	262	88.2
Tipo C	35	11.8

A idade dos doentes incluídos à data da cirurgia variou entre 2 e 36 anos (média: $5,5 \pm 3,65$ anos) e 89 eram do sexo masculino e 67 do sexo feminino.

Os valores de calcemia variaram entre 7,6 e 10,2 mg/dl (média: $9,26 \pm .52$ mg/dl).

Apenas 3 doentes apresentaram malformação cranio-facial, em todos os casos tratou-se da presença de fenda do palato corrigida cirurgicamente previamente.

10 doentes tinham história pregressa de miringotomia com a colocação de tubos de ventilação por otite média com efusão.

Da população do estudo, 55,8% negavam história prévia de otites no último ano, 19,9% tinham tido até 3 episódios, 16,7% entre 4 e 6 episódios e 7,7% mais de 6 episódios. Quanto aos número de episódios de otorreia verificou-se que 75,4% não apresentaram qualquer episódio no ano anterior à cirurgia, 13,3% apresentaram até 3 episódios, 5,8% entre 4 e 6 episódios e 5,5% mais de 6 episódios. A toma de antibióticos no ano anterior à cirurgia ocorreu até 3 vezes em 33,3% dos doentes, entre 4 e 6 vezes em 29,5% e mais de 6 vezes em 14,1% da população. 22,4% não utilizaram antibióticos no ano prévio à cirurgia.

A otoscopia era praticamente normal em 90,6% dos ouvidos operados, sendo que nos restantes 9,4% o tímpano apresentava alterações, nomeadamente a presença de bolsas de retracção, espessamento timpânico ou membrana timpânica dimérica.

O timpanograma pré-operatório foi tipo B em 262 ouvidos e tipo C em 35.

A Tabela 4.3 apresenta os dados intra-operatórios.

Tabela 4.3. Dados intra-operatórios

	N	%
Cirurgia		
A+A+T bilateral	71	45.5

A+A+T unilateral	8	5.1
AD+T bilateral	70	44.9
AD+T unilateral	5	3.2
T unilateral	2	1.2
Cirurgião		
1	54	34.6
2	35	22.4
3	18	11.5
4	27	17.3
5	22	14.1
Incisão de Miringotomia		
Radial	153	51.5
Não radial	144	48.5
Local de Miringotomia		
Q. antero-inferior	157	52.9
Q. póstero-inferior	140	47.1
Hemorragia		
Não	191	64.3
Sim	106	35.7
Presença de Efusão		
Não	112	37.8
Sim mucoso	156	52.4
Sim seroso	29	9.8
Aspiração		
Sim	179	60.3
Não	118	39.7

Associado à miringotomia com colocação de tubos (T), uni ou bilateral, foi realizada adenoamigdalectomia (A+A) em 79 (71+8) doentes e adenoidectomia (AD) em 75 (70+5).

As cirurgias foram realizadas por cinco cirurgiões diferentes, designados de 1 a 5, com uma distribuição de 34,6%, 22,4%, 11,5%, 17,3% e 14,1%, respetivamente.

Foi realizada incisão radial em 51,5% (n=153) dos ouvidos e nos restantes não radial. O quadrante antero-inferior foi o local da miringotomia em 52,9% (n=157) dos casos, sendo que nos restantes foi no quadrante postero-inferior. Ocorreu hemorragia aquando da miringotomia em 35,7% (n= 106) dos casos e identificou-se efusão no ouvido médio em 62,2% (n=185) dos ouvidos, sendo que destes 84,3% o exsudado era mucoso e nos restantes seroso. Realizou-se aspiração em 60,3% (n=179) dos ouvidos operados.

No período de seguimento, registaram-se episódios de otorreia em apenas 4 dos ouvidos operados, identificaram-se duas perfurações que ocorreram em ouvidos em que a miringotomia tinha sido realizada no quadrante antero-inferior. Não foram identificadas outras complicações.

A tabela 4.4 mostra a percentagem de miringosclerose identificada nos ouvidos operados.

Tabela 4.4. Desenvolvimento de miringosclerose

	N	%
Miringosclerose		
Não	192	64.6
Sim	105	35.4

Verificou-se o desenvolvimento de miringosclerose em 35,4% dos ouvidos operados (n=105). Destes 48% apresentaram um envolvimento timpânico por miringosclerose superior a 25 %. A localização da placa foi em 39% nos quadrantes posteriores, em 38 % nos anteriores, em 13% em ambos (anterior e posterior) e em 10 % nos quadrantes inferiores.

Do total dos ouvidos operados, em 21,9% o tubo foi extrusado num período inferior a 6 meses, em 49% entre os 6 e os 12 meses, em 20,5 % entre os 13 e

18 meses, em 7,9% entre os 19 e 24 meses e em 0.7% em mais de 24 meses (Tabela 4.5).

Tabela 4.5. Duração de permanência do tubo

	N	%
Menos de 6 meses	65	21.9
Entre 6 a 12 meses	146	49.0
Entre 13 e 18 meses	61	20.5
Entre 19 e 24 meses	23	7.9
Mais de 24 meses	2	.7

A Tabela 4.6 descreve o resultado do timpanograma realizado após a confirmação da extrusão do tubo de ventilação. Obteve-se um timpanograma tipo A em 52,9% dos ouvidos operados, tipo B em 22,8% e tipo C em 24,3%.

Tabela 4.6. Timpanograma final

	N	%
Tipo A	157	52.9
Tipo B	68	22.8
Tipo C	72	24.3

4.2 Análise Estatística

4.2.1 Desenvolvimento de miringosclerose

Para analisar a relação entre o desenvolvimento de miringosclerose e a idade e calcémia foi utilizado o coeficiente de correlação de Kendall. A Tabela 4.7 apresenta os resultados obtidos, sendo que não foi encontrada associação estatisticamente significativa ($p > .05$).

Tabela 4.7. Correlação entre o desenvolvimento de miringosclerose e a idade e calcémia

	Aparecimento de miringosclerose	
	r_k	p
Idade	-.06	.217
Calcémia	-.05	.596

Para analisar a relação entre o aparecimento de miringosclerose e as variáveis socio-demográficas, pré, intra e pós-operatórias foi utilizado o teste de Qui-quadrado de associação. As Tabelas 4.8, 4.9 e 4.10 apresentam os resultados obtidos.

Tabela 4.8. Associação entre o aparecimento de miringosclerose e variáveis sociodemográficas e pré-operatórias

	Aparecimento de miringosclerose		X	p
	Não	Sim		
	(N=192)	(N=105)		
	%	%		
Gênero			.290	.590
Masculino	56.8	60.0		
Feminino	43.2	40.0		
Presença de Malformação			.525	.469

Sim	2.1	1.0		
Não	97.9	99.0		
Cirurgia otológica prévia			.725	.394
Sim	7.3	4.8		
Não	92.7	95.2		
Número de otites			15.637**	.001
Nenhuma	63.5	40.0		
Até 3	15.6	26.7		
Entre 4 e 6	13.5	23.8		
Mais de 6	7.3	9.5		
Nº de episódios de otorreia			9.018*	.029
Nenhuma	80.4	66.3		
Até 3	10.1	19.2		
Entre 4 e 6	5.8	5.8		
Mais de 6	3.7	8.7		
Toma de antibióticos			7.619	.055
Nenhum	25.8	17.1		
Até 3	36.3	28.6		
Entre 4 e 6	24.7	36.2		
Mais de 6	13.2	18.1		
Hipertrofia adenoide			1.161	.281
Sim	88.4	92.4		
Não	11.6	7.6		
Otoscopia pré-operatória			7.481	.058
Normal	87.5	96.2		
Anormal	12.5	3.8		
Timpanograma pré-operatório			2.711	.100
Tipo B	85.9	92.4		
Tipo C	14.1	7.6		

* $p \leq .05$; ** $p \leq .001$.

Identificaram-se associações estatisticamente significativas entre o aparecimento da miringosclerose e o número de otites no último ano com χ^2 (3) = 15.637; p = .001 e o número de episódios de otorreia no último ano com χ^2 (3) = 9.018; p = .029. Os resultados mostram que os doentes com desenvolvimento de miringosclerose apresentaram maior número de episódios de otites e de otorreia.

Não foi encontrada relação estatisticamente significativas entre o aparecimento de miringosclerose e as variáveis género, presença de malformação cranio-facial, existência de cirurgia otológicas prévias, número de antibióticos realizados no último ano, existência de hipertrofia adenóide prévia à cirurgia, timpanograma pré-operatório e otoscopia pré-operatória.

Tabela 4.9. Associação entre o desenvolvimento de miringosclerose e variáveis intra-operatórias

	Aparecimento de miringosclerose		χ	p
	Não	Sim		
	(N=192) %	(N=105) %		
Cirurgia realizada			17.885**	.001
A+A+T bilateral	55.7	33.3		
A+A+T unilateral	1.6	4.8		
AD+T bilateral	39.6	61.0		
AD+T unilateral	2.1	1.0		
T unilateral	1.0			
Cirurgião			2.383	.666
1	34.4	34.3		
2	21.9	23.8		
3	9.9	13.3		
4	17.7	18.1		
5	16.1	10.5		
Incisão de Miringotomia			.070	.791

Radial	52.1	50.5		
Não radial	47.9	49.5		
Local da miringotomia			.132	.716
Q. Antero-inferior	52.1	54.3		
Q. Postero-inferior	47.9	45.7		
Hemorragia intra-operatória			.096	.756
Não	55.4	57.5		
Sim	44.6	42.5		
Presença de efusão			.632	.427
Não	39.5	34.7		
Sim	60.5	65.3		
Tipo de efusão			.832	.362
Seroso	17.8	12.5		
Mucoso	82.2	87.5		
Aspiração da caixa			1.073	.300
Sim	62.5	56.3		
Não	37.5	43.7		

* $p \leq .05$; ** $p \leq .001$.

Verificou-se uma associação estatisticamente significativas entre o aparecimento de miringosclerose e a cirurgia realizada com $\chi^2 (4) = 17.885$; $p = .001$. Os resultados mostram que os doentes com aparecimento de miringosclerose formam sujeitos mais frequentemente a adenoidectomia e, em oposição, os doentes em que não se desenvolveu miringosclerose formam sujeitos mais frequentemente a adenoamigdalectomia.

Não se identificou relação estatisticamente significativa entre o aparecimento de miringosclerose e o cirurgião que executou a cirurgia, o tipo de incisão de miringotomia, o local da miringotomia, a existência de hemorragia intraoperatória, a presença e tipo de efusão e a aspiração da caixa timpânica.

Tabela 4.10. Associação entre o desenvolvimento de miringosclerose e as variáveis pós-operatórias.

	Aparecimento de miringosclerose		x	p
	Não	Sim		
	(N=192)	(N=105)		
	%	%		
Nº de episódios de otorreia no pós-operatório			2.217	.136
Não	97.9	100		
Sim	2.1			
Presença de tubo bloqueado			1.859	.173
Não	100.0	98.9		
Sim		1.1		
Timpanograma final			9.098*	.011
Tipo A	46.9	64.2		
Tipo B	27.7	13.7		
Tipo C	25.4	22.1		
Duração de permanência do tubo			14.808**	.005
≤6 meses	27.7	11.5		
7-12 meses	48.4	50.0		
13-18 meses	16.5	27.9		
19-24 meses	6.4	10.6		
>24 meses	1.1			

* $p \leq .05$; ** $p \leq .01$.

Verificaram-se associações estatisticamente significativas entre o aparecimento de miringosclerose e o timpanograma final com $\chi^2 (4) = 12.222$; $p = .016$ e a duração de permanência do tubo com $\chi^2 (5) = 15.382$; $p = .009$. Os resultados mostram que os doentes com desenvolvimento de miringosclerose apresentam mais frequentemente um timpanograma final Tipo A e uma duração entre 7 a

18 meses, enquanto os doentes sem aparecimento de miringosclerose apesar de apresentarem maior frequência de timpanograma final Tipo A, apresentam mais Tipo B e tipo C que os com aparecimento de miringosclerose e apresentam uma duração de permanência do tubo mais reduzida, sendo maioritariamente inferior a 6 meses.

4.2.2 Percentagens de Tímpano Envolvido por Miringosclerose

Para analisar a relação entre a percentagem de tímpano envolvido por miringosclerose e a idade e calcémia foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. A Tabela 4.11 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 4.11. Correlação entre a percentagem de miringosclerose e a idade e calcémia

	Percentagem de miringosclerose	
	r	p
Idade	-.08	.186
Calcémia	-.27	.014

Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a percentagem de tímpano envolvido por miringosclerose e a calcémia, com um coeficiente de correlação de $r = -.27$; $p = .014$, sendo que quanto maior é a percentagem de tímpano envolvido menor é a calcémia.

Não se verificou nenhuma relação estatisticamente significativa entre a percentagem de miringosclerose e a idade do doente.

Para analisar a relação entre a percentagem de tímpano envolvido por miringosclerose e as variáveis sociodemográficas, pré, intra e pós-operatórias foi utilizado o teste de Qui-quadrado de associação. As Tabelas 4.12, 4.13 e 4.14 apresentam os resultados obtidos.

Tabela 4.12. Associação entre a percentagem de timpanosclerose e variáveis sociodemográficas e pré-operatórias

	Percentagem de miringosclerose		χ^2	p
	<25% (N=55)	>25% (N=50)		

	%	%		
Género			1.583	.208
Masculino	50.0	62.5		
Feminino	50.0	37.5		
Presença de Malformação			.932	.334
Sim	1.9			
Não	98.1	100.0		
Cirurgia otológica prévia			.135	.713
Sim	5.8	4.2		
Não	94.2	95.8		
Número de otites			4.565	.207
Nenhuma	34.6	45.8		
Até 3	21.2	29.2		
Entre 4 e 6	34.6	16.7		
Mais de 6	9.6	8.3		
Número de episódios de otorreia			1.538	.674
Nenhuma	70.6	64.6		
Até 3	11.8	20.8		
Entre 4 e 6	7.8	6.3		
Mais de 6	9.8	8.3		
Toma de antibióticos			3.792	.285
Nenhum	19.2	12.5		
Até 3	21.2	37.5		
Entre 4 e 6	44.2	33.3		
Mais de 6	15.4	16.7		
Hipertrofia adenoide			1.843	.175
Sim	88.5	95.8		
Não	11.5	4.2		
Otoscopia pré-operatória			4.222	.121
Normal	98.1	93.8		
Anormal	1.9	6.3		
Timpanograma pré-operatório			.252	.616

Tipo B	94.2	91.7
Tipo C	5.8	8.3

Não se identificaram relações estatisticamente significativas entre a percentagem de tímpano envolvido por miringosclerose e as variáveis género, presença de malformação cranio-facial, existência de cirurgia otológicas prévias, número de otites, episódios de otorreia e antibióticos realizados no último ano, existência de hipertrofia adenóide prévia à cirurgia, timpanograma pré-operatório e otoscopia pré-operatória.

Tabela 4.13. Associação entre a percentagem de timpanosclerose e variáveis intra-operatórias

	Percentagem de Miringosclerose		χ^2	p
	<25%	>25%		
	(N=55)	(N=50)		
	%	%		
Cirurgia realizada			3.931	.269
A+A+T bilateral	25.0	41.7		
A+A+T unilateral	3.8	6.3		
AD+T bilteral	69.2	50.0		
AD+T unilateral	1.9	2.1		
T unilateral				
Cirurgião			3.426	.489
1	28.8	39.6		
2	26.9	16.7		
3	11.5	18.8		
4	21.2	16.7		
5	11.5	8.3		
Incisão de miringotomia			.351	.553
Radial	53.8	47.9		
Não radial	46.2	52.1		

Local da miringotomia			5.962*	.015
Q. Antero-inferior	42.3	66.7		
Q. Pósterio-inferior	57.7	33.3		
Hemorragia intra-operatória			.194	.659
Não	54.8	59.5		
Sim	45.2	40.5		
Presença de efusão			1.071	.301
Não	37.3	27.3		
Sim	62.7	72.7		
Tipo de efusão			.571	.450
Seroso	15.6	9.4		
Mucoso	84.4	90.6		
Aspiração da caixa			.028	.867
Sim	60.0	58.3		
Não	40.0	41.7		

* $p \leq .05$

Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a percentagem de tímpano envolvido por miringosclerose e o quadrante da miringotomia com $\chi^2 (1) = 5.962$; $p = .015$. Os resultados mostram que o quadrante antero-inferior foi mais frequente o local da incisão nos doentes com percentagens de miringosclerose superiores a 25% de tímpano envolvido por miringosclerose e o quadrante pósterio-inferior foi mais frequente nos doentes com percentagens inferiores a 25%.

Não se estabeleceu relação estatisticamente significativa entre a percentagem de tímpano envolvido por miringosclerose e as variáveis cirurgião, cirurgia realizada, tipo de incisão de miringotomia, quadrante da miringotomia, hemorragia intra-operatória, presença e tipo de efusão, aspiração da caixa timpânica.

Tabela 4.14. Associação entre a percentagem de timpanosclerose e as variáveis pós-operatórias

	Percentagem de timpanosclerose		X	p
	<25%	>25%		
	(N=55)	(N=50)		
	%	%		
Número de otorreia no pós-operatório				
Não	100	100		
Sim				
Presença de tubo bloqueado				
Não	100	100.0		
Sim				
Timpanograma final			5.163	.076
Tipo A	69.4	55.6		
Tipo B	6.1	22.2		
Tipo C	24.5	22.2		
Duração			5.182	.159
≤6 meses	17.6	8.3		
7-12 meses	56.9	45.8		
13-18 meses	19.6	33.3		
19-24 meses	5.9	12.5		

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a percentagem de membrana timpânica envolvida por miringosclerose e as variáveis número de episódios de otorreia no pós-operatório, presença de tubo bloqueado, timpanograma final e duração de implantação do tubo ($p>.05$).

4.2.3 Localização Timpânica da Miringosclerose

Para analisar a relação entre a localização da miringosclerose no tímpano e as variáveis idade e calcémia foi utilizado o teste ANOVA 1 factor. A Tabela 4.15. apresenta os resultados obtidos.

Tabela 4.15. Associação entre a localização e a idade e a calcémia.

Localização de miringosclerose										
	Anterior		Posterior		Anterior e		Inferior		F	p
	(N=40)		(N=41)		Posterior		(N=10)			
					(N=14)					
	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP		
Idade	5.09	1.74	4.99	1.75	4.48	.70	5.63	2.59	.840	.475
Calcémia	9.54	.46	9.15	.81	8.45	.61	9.90		3.605	.027

Não se estabeleceu relação estatisticamente significativa entre a localização da miringosclerose e a idade.

Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a localização da miringosclerose e a calcémia ($F(3; 26) = 3.605$; $p = .027$). Os resultados mostram que os doentes com miringosclerose nos quadrantes anterior e posterior simultaneamente apresentam menores valores de calcémia.

Para analisar a relação entre a localização da miringosclerose no tímpano e as variáveis pré, intra e pós-operatórias foi utilizado o teste de Qui-quadrado de associação. A Tabela 4.16, 4.17 e 4.18 apresentam os resultados obtidos.

Tabela 4.16. Associação entre a localização e variáveis pré-operatórias

	Localização da miringosclerose				χ	p
	Anterior (N=40)	Posterior (N=41)	Anterior e Posterior (N=14)	Inferior (N=10)		

	%	%	%	%		
Sexo					1.622	.654
Masculino	52.6	59.0	46.2	70.0		
Feminino	47.4	41.0	53.8	30.0		
Presença de Malformação					1.648	.649
Sim	2.6					
Não	97.4	100.0	100.0	100.0		
Cirurgia otológica prévia					3.970	.265
Sim	5.3	2.6	15.4			
Não	94.7	97.4	84.6	100.0		
Número de otites					15.006	.091
Nenhuma	36.8	43.6	46.2	30.0		
Até 3	39.5	10.3	23.1	30.0		
Entre 4 e 6	13.2	38.5	15.4	40.0		
Mais de 6	10.5	7.7	15.4			
Número de episódios de otorreia					11.469	.245
Nenhuma	75.7	66.7	61.5	50.0		
Até 3	16.2	10.3	23.1	50.0		
Entre 4 e 6		15.4		10.0		
Mais de 6	8.1	7.7	15.4	10.0		
Toma de antibióticos					13.636	.136
Nenhum	13.2	17.9	15.4	20.0		
Até 3	42.1	20.5	30.8	10.0		
Entre 4 e 6	34.2	46.2	15.4	60.0		
Mais de 6	10.5	15.4	38.5	10.0		
Hipertrofia adenoide					3.743	.291
Sim	94.7	89.7	100.0	80.0		
Não	5.3	10.3		20.0		
Otoscopia pré-operatória					5.480	.484
Normal	94.7	97.4	100.0	90.0		
Anormal	5.3	2.6		10.0		

Timpanograma pré-operatório					1.698	.637
Tipo B	89.5	94.9	92.3	100.0		
Tipo C	10.5	5.1	7.7			

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a localização da miringosclerose e as variáveis gênero, presença de malformação craniofacial, existência de cirurgia ontológica prévia, número de otites , episódios de otorreia e antibióticos realizados no último ano, existência de hipertrofia adenóide prévia à cirurgia, timpanograma e otoscopia pré-operatórios ($p > .05$).

Tabela 4.17. Associação entre a localização da miringosclerose e variáveis intra-operatórias.

	Localização da miringosclerose				X	p
	Anterior (N=40)	Posterior (N=41)	Anterior e Posterior (N=14)	Inferior (N=10)		
	%	%	%	%		
Cirurgia realizada					7.410	.594
A+A+T bilateral	23.7	38.5	38.5	40.0		
A+A+T unilateral	5.3	5.1	1.7			
AD+T bilateral	68.4	56.4	53.8	50.0		
AD+T unilateral	2.6			10.0		
T unilateral						
Cirurgião					18.919	.091
1	39.5	30.8	38.5	20.0		
2	18.4	15.4	38.5	40.0		
3	7.9	25.6		20.0		
4	18.4	25.6	15.4			
5	15.8	2.6	1.7	20.0		

Incisão de Miringotomia					2.115	.549
Radial	44.7	59.0	53.8	40.0		
Não radial	55.3	41.0	46.2	60.0		
Local da miringotomia					3.064	.382
Q. Antero-inferior	47.4	59.0	69.2	40.0		
Q. Pósterio-inferior	52.6	41.0	30.8	60.0		
Hemorragia intra-operatória					2.556	.465
Não	56.3	52.9	80.0	50.0		
Sim	43.8	47.1	20.0	50.0		
Presença de efusão					1.013	.798
Não	36.1	31.6	36.4	20.0		
Sim	63.9	68.4	63.6	80.0		
Tipo de efusão					2.495	.476
Seroso	4.3	19.2	14.3	12.5		
Mucoso	95.7	80.8	85.7	87.5		
Aspiração da caixa					1.011	.799
Sim	56.8	60.5	69.2	50.0		
Não	43.2	39.5	30.8	50.0		

Não se estabeleceu relação estatisticamente significativa entre a localização da miringosclerose e as variáveis cirurgia realizada, cirurgião, tipo de incisão de miringotomia, quadrante da miringotomia, hemorragia intra-operatória, presença e tipo de efusão, aspiração da caixa timpânica ($p>.05$).

Tabela 4.18. Associação entre a localização da miringosclerose e as variáveis pós-operatórias

Localização da miringosclerose				χ	p
Anterior (N=40)	Posterior (N=41)	Anterior e Posterior (N=14)	Inferior (N=10)		
%	%	%	%		

Número de otorreia no pós-operatório						
Não	100.0	100.0	100.0	100.0		
Presença de tubo bloqueado						
Não	100.0	100.0	100.0	100.0		
Timpanograma final					4.491	.610
Tipo A	61.8	59.5	61.5	80.0		
Tipo B	8.8	16.2	15.4	20.0		
Tipo C	29.4	24.3	23.1			
Duração					21.465*	.011
≤6 meses	23.7	5.3	15.4			
7-12 meses	63.2	36.8	53.8	60.0		
13-18 meses	7.9	42.1	30.8	30.0		
19-24 meses	5.3	15.8		10.0		

* $p \leq .05$.

Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a localização da miringosclerose e a duração de permanência do tubo com χ^2 (9) = 21.465; $p = .011$. Os resultados mostram que os doentes com miringosclerose nos quadrantes anterior, anterior e posterior e inferior apresentam uma duração de permanência do tubo maioritariamente entre os 7 e os 12 meses, mas os doentes com localização posterior da miringosclerose apresentam uma duração um pouco maior, maioritariamente entre 7 e 18 meses.

Não se identificaram relações estatisticamente significativas entre a localização da miringosclerose no tímpano e as variáveis número de episódios de otorreia no pós-operatório, presença de tubo bloqueado e timpanograma final ($p > .05$).

4.2.4 Análise Estatística Complementar

Para verificar a existência de relação entre a cirurgia adenoidectomia com miringotomia bilateral com aplicação de tubos de ventilação e o número de episódios de otite e otorreia no ano anterior à cirurgia foi utilizado o teste de Qui-quadrado de associação. A Tabela 4.19 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 4.19. Relação entre a cirurgia Ad+T2 e o número de episódios de otite e otorreia.

	Cirurgia		χ	p
	Ad + T2	Outra		
	%	%		
Número de otites			6.180	.103
Nenhuma	55.7	54.8		
Até 3	14.3	24.2		
Entre 4 e 6	20.0	14.6		
Mais de 6	10.0	6.4		
Número de episódios de otorreia			8.843*	.031
Nenhuma	75.0	75.8		
Até 3	13.2	13.4		
Entre 4 e 6	2.9	8.3		
Mais de 6	8.8	2.5		

* $p \leq .05$.

Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a cirurgia adenoidectomia com miringotomia bilateral com aplicação de tubos de ventilação e o número de episódios de otorreia no último ano com $\chi^2 (3) = 8.843$; $p = .031$. Os resultados mostram que os doentes submetidos a essa cirurgia apresentavam mais frequentemente mais de 6 episódios de otorreia no último ano, relativamente às outras cirurgias.

Para verificar a existência de relação o local de incisão de miringotomia e as variáveis timpanograma final, duração do implante e localização da miringosclerose foi utilizado o teste de Qui-quadrado de associação. A Tabela 4.20 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 4.20. Associação entre o local de incisão de miringotomia e as variáveis hemorragia intra-operatória, timpanograma final, duração de implantação do tubo e localização da miringosclerose

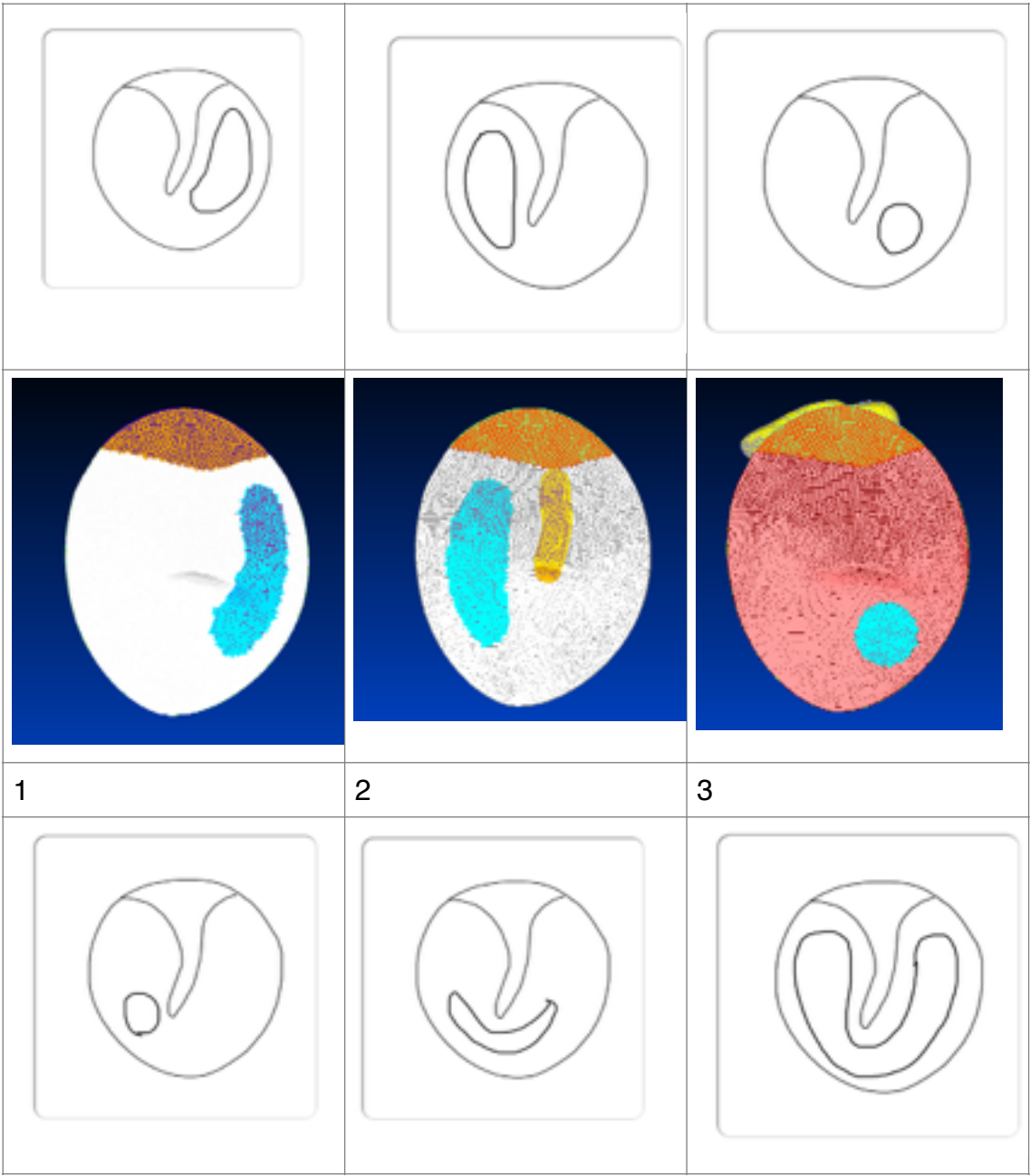
	Local de incisão		χ	p
	Antero- inferior (N=157)	Posterior- inferior (N=140)		
	%	%		
Hemorragia intra- operatória			2.509	.113
Não	60.9	50.9		
Sim	39.1	49.1		
Timpanograma final			.113	.945
Tipo A	52.1	53.9		
Tipo B	22.9	22.7		
Tipo C	25.0	23.4		
Duração			8.684	.070
≤6 meses	18.2	26.1		
7-12 meses	46.1	52.2		
13-18 meses	24.0	16.7		
19-24 meses	11.0	4.3		
>24 meses	.6	.7		
Localização final			3.064	.382
Anterior	33.3	43.5		
Posterior	42.6	34.8		
Anterior e posterior	16.7	8.7		
Inferior	7.4	13.0		

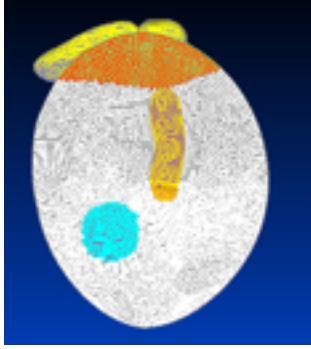
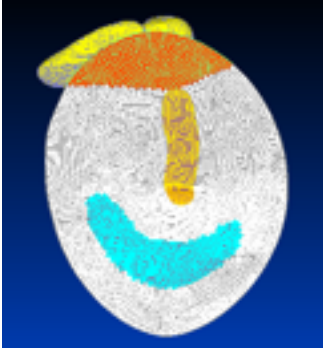
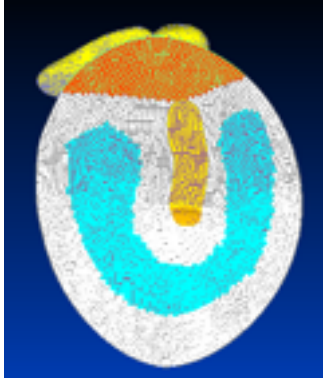



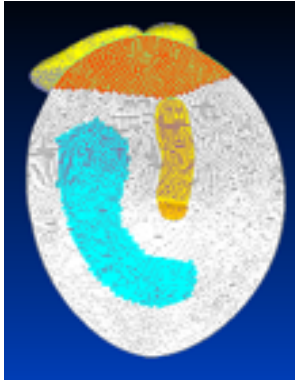
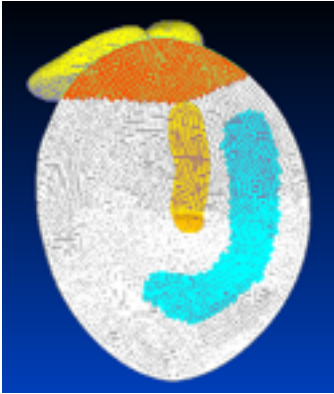
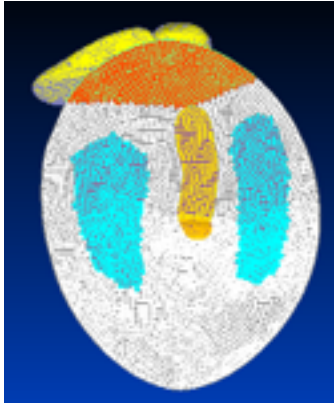


Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o local de incisão e as variáveis hemorragia intra-operatória, timpanograma final, duração do implante e localização final ($p > .05$).

4.3 Resultados da Segunda Fase

Foram encontrados 11 padrões de distribuição de miringosclerose que estão representados na Figura 4.1. A Tabela 4.21 mostra o número de ouvidos que apresentaram cada um dos padrões.

Figura 4.1. Padrões de miringosclerose



		
4	5	6
		
		
7	8	9
		

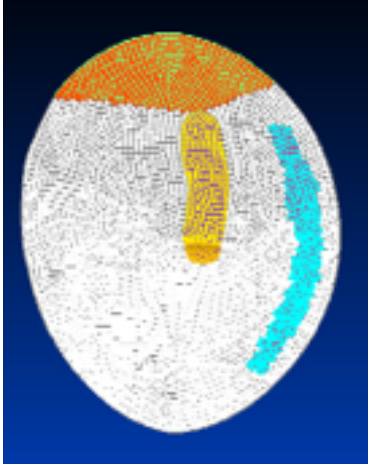
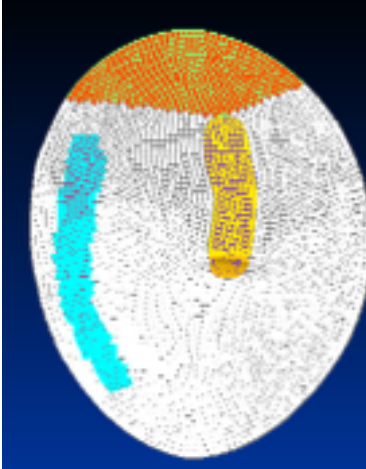
		
10	11	

Tabela 4.21. Distribuição dos padrões

	N	%
1,0	17	16.2
2,0	28	26.7
3,0	16	15.2
4,0	5	4.8
5,0	10	9.5
6,0	7	6.7
7,0	3	2.9
8,0	1	1.0
9,0	5	4.8
10,0	2	1.9
11,0	11	10.5

O padrão de miringosclerose mais encontrado foi o padrão 2 e ocorreu em 26,7% dos casos. O segundo padrão mais encontrado, em 16,2% dos casos, foi o padrão 1. Os padrões menos frequentes foram o 7, 8 e 10.

Os gráficos 1 e 2 representam a influência da presença de miringosclerose distribuída segundo os vários padrões, no movimento do umbo do martelo e da platina do estribo, ao longo das várias frequências.

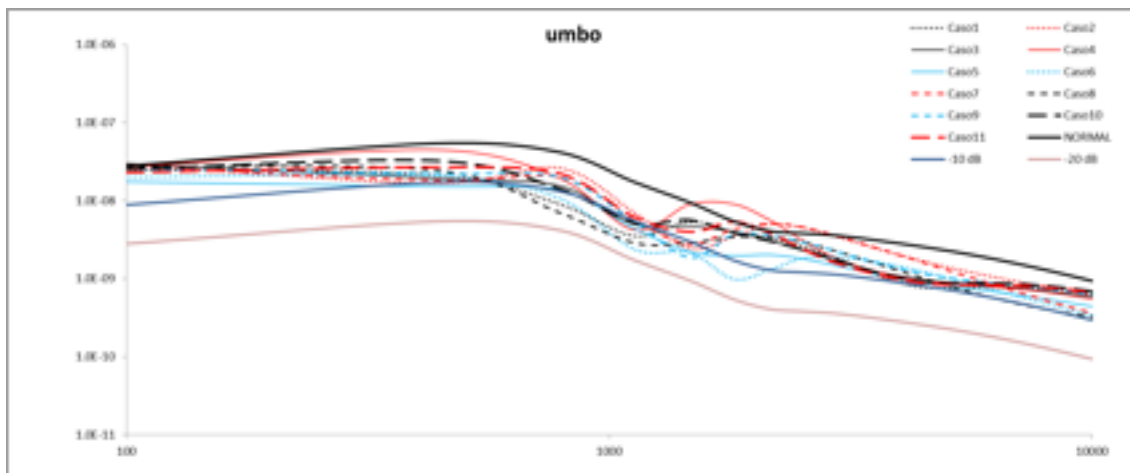


Gráfico 4.1. Movimento do umbo de acordo com os diferentes padrões de miringosclerose.

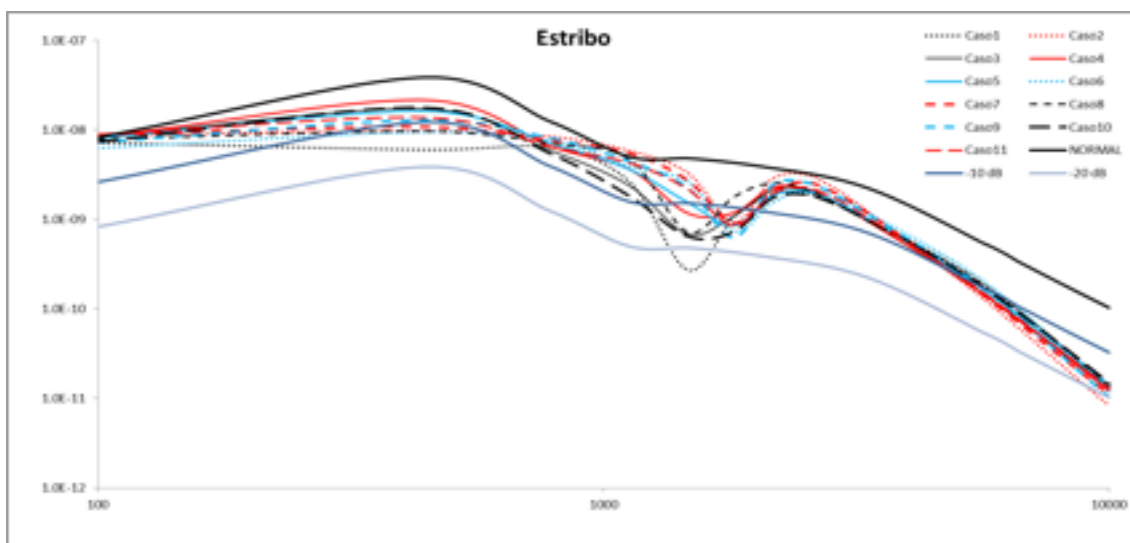


Gráfico 4.2. Movimento do estribo de acordo com os diferentes padrões de miringosclerose.

O impacto da miringosclerose no movimento do umbo do martelo revela que são os padrões 5, 6 e 9, os que mais reduzem esse movimento, principalmente nas frequências entre os 500 e 4000 Hz, ocorrendo uma diminuição nestes

casos superior a 10 dB. Os padrões 4, 10 e 11 são aqueles que têm um comportamento mais aproximado da curva “normal”, isto é, em que o tímpano não apresenta miringosclerose.

A mobilidade do estribo é reduzida particularmente nos padrões 1 e 8 , neste caso as frequências mais atingidas são entre os 250 e 500 Hz e depois por volta dos 1000-2000 Hz, onde a queda é mais acentuada principalmente no padrão 1, com impacto auditivo superior a 20 dB. Os padrões que apresentam menor impacto no movimento do estribo são os 3, 4, 10 e 11.

Para verificar se existe alguma relação estatística entre os dados pré, intra e pós-operatórios com os padrões encontrados foi utilizado o teste de Qui-Quadrado.

Não se identificou qualquer relação estatisticamente significativa entre as variáveis pré-operatórias, intra-operatórias [tipo da incisão ($p=.757$), local de incisão ($p=.172$), existência de hemorragia intra-operatória ($p=.455$), presença ou não de efusão no ouvido médio ($p=.479$) e aspiração ou não da caixa timpânica ($p=.588$)] e pós-operatórias com os padrões encontrados.

Capítulo 5

Discussão

DISCUSSÃO

5.1 Discussão da Primeira Fase

A miringotomia com colocação de tubos de ventilação para o tratamento de otite média com efusão aumenta a incidência de miringosclerose^{1,11}, variando em vários estudos entre os 17,1%²⁶ e 56%²⁷. Neste trabalho a incidência foi de 35,4%, estando portanto de acordo com a literatura. Este aumento de incidência vem demonstrar que existe efetivamente uma relação causa-efeito com o desenvolvimento de miringosclerose e a colocação de tubos de ventilação.

Não obstante esta relação evidente, não existe na literatura dados suficientes que nos permitam determinar fatores que possam contribuir para o aumento de incidência de miringosclerose após a colocação de tubos de ventilação.

As várias variáveis estudadas como possíveis factores preditivos para o desenvolvimento de miringosclerose são seguidamente detalhadas.

5.1.1 Género

Koc e Uneri⁴, afirmam que existe uma diferença significativa no desenvolvimento de miringosclerose entre crianças do sexo masculino e do sexo feminino, sendo a incidência mais elevada nos rapazes⁴. Os mesmo autores ponderaram a existência de uma predisposição genética para as alterações escleróticas que ocorrem na timpanosclerose, tal como acontece na aterosclerose. Outros estudos no entanto mostram uma incidência superior no sexo feminino¹.

De acordo com os resultados presentes não foi estabelecida qualquer relação estatisticamente significativa com o género e o desenvolvimento de miringosclerose, tal como ocorreu em estudos desenvolvidos por Kaur et al.²³ e Tos et al²¹ e Yaman et al³.

De facto, os resultados mostram que da totalidade de indivíduos que desenvolveram miringosclerose 60% eram do sexo masculino mas, em oposição, dos que não desenvolveram 56.8% eram do género masculino, não sendo possível estabelecer sequer uma tendência mesmo que não estatisticamente significativa.

5.1.2 Idade

A elevada incidência de otite média com efusão e a miringotomia com a colocação de tubos de ventilação justifica a alta prevalência de miringosclerose que se verifica na idade pediátrica.

Os resultados do presente estudo não identificaram qualquer relação entre o desenvolvimento de miringosclerose e a idade.

No entanto, a maioria da população incluída no estudo tem uma idade compreendida entre os 3 e 9 anos, sendo que apenas foram incluídos dois adultos, não permitindo concluir se idades inferiores ou superiores a este intervalo teriam um comportamento diferente relativamente ao aparecimento da miringosclerose após colocação de tubos de ventilação.

Também segundo Yaman et al.³ a idade de inserção do tubo não influencia o desenvolvimento de miringosclerose. Estes autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre crianças com idade pré-escolar e pós-escolar.

5.1.3 Calcémia

Sendo a miringosclerose um processo em que ocorre uma calcificação patológica a hipótese de existir um distúrbio no metabolismo do cálcio deve ser equacionada.

No presente trabalho não foi encontrada associação entre os níveis séricos de cálcio e o aparecimento de miringosclerose. Obteve-se até aparentemente um resultado paradoxal porque os doentes com valores de calcémia inferiores, apresentaram maiores placas de miringosclerose.

É importante no entanto salvaguardar que os valores de calcémia da população em estudo variaram entre os 7,6 e 10,2 mg/dl , sendo por isso valores dentro da normalidade. Este fato permite inferir que não são necessários valores alterados de calcémia para o aparecimento de miringosclerose, sendo, por isso, irrelevante clinicamente essa avaliação.

Por outro lado, não foram avaliados doentes com distúrbios no metabolismo do cálcio, não sendo dessa forma possível descartar a hipótese de que uma alteração a esse nível possa contribuir para o aparecimento de miringosclerose.

Leal et al.¹²⁰ desenvolveram um estudo em ratos em que comparavam o aparecimento de miringosclerose, após a inoculação de *Streptococcus pneumonias*, entre um grupo com suplemento dietético de cálcio e um grupo controlo, com conteúdo de cálcio normal na dieta. Os resultados, embora não estatisticamente significativos, apontam a hipercalcémia como fator potenciador do desenvolvimento de miringosclerose.

Outro estudo, em que foi utilizado diltiazem, um bloqueador dos canais de cálcio, demonstrou que a aplicação tópica desse produto previne o desenvolvimento de miringosclerose em animais ⁴⁰. Esta redução da formação da placa esclerótica poderá ser atribuída ao efeito preventivo do diltiazem na acumulação de cálcio ⁴⁰.

Pelo contrário, Caldas Neto et al.¹²¹ ao estudar doentes com insuficiência renal crónica (que apresentam habitualmente distúrbios na homeostasia do cálcio) concluíram que não havia influencia dos níveis séricos de cálcio (quer hipo quer hipercalcémia), fósforo ou PTH na ocorrência de miringosclerose.

Com estes resultados contraditórios serão necessários mais estudos para o esclarecimento da influência da calcémia no desenvolvimento da miringosclerose, no entanto sabemos que, como se identifica noutras formas de calcificação patológica, nomeadamente na calcificação distrófica, a ocorrência de hipercalcémia não é um fator determinante para a calcificação.

5.1.4 Malformação Craniofacial

As malformações craniofaciais contribuem para o desenvolvimento de otites média com efusão habitualmente mais graves e de pior prognóstico. Neste contexto também a miringosclerose poderia ser agravada.

Os resultados não vieram a confirmar essa hipótese mas o número de doentes incluídos com malformação craniofacial foi muito reduzido (1,9% da população), pelo que não se podem retirar conclusões seguras a este respeito.

5.1.5 Cirurgia Otológica Prévia

A existência de uma cirurgia otológica prévia, foi um dos parâmetros avaliados e cujo resultado não foi estatisticamente significativo para o desenvolvimento de miringosclerose, isto é, uma intervenção cirúrgica anterior (que em todos os casos se tratou de miringotomia com colocação de tubo de ventilação) não aumenta a possibilidade de aparecimento de miringosclerose na miringotomia com aplicação de tubo subsequente (deve-se atender ao facto de que todos os doentes com miringosclerose após cirurgia otológica foram excluídos do estudo).

Por outro lado, foi também perceptível que apesar de numa primeira cirurgia otológica não ocorrer o desenvolvimento de miringosclerose, é possível que num segundo tempo esta se desenvolva. Existe por isso concordância com os resultados de Maw¹²² que determinou que a incidência da miringosclerose é superior em ouvidos submetidos a múltiplas inserções de tubos comparados aos com uma única inserção.

5.1.6 Otite Média Aguda e Otorreia

Vários estudos defendem a existência de um processo inflamatório na base da patologia da miringosclerose^{2,31,34}. Adicionalmente vários estudos têm associado a prevalência de timpanosclerose com a otite média aguda e/ou a crônica^{34,41,48}.

De acordo com trabalhos efetuados, é possível supor os eventos que levam da otite média à timpanosclerose, nomeadamente à miringosclerose¹. A lesão inicial no tecido aumenta a permeabilidade da mucosa timpânica, mesmo que esta permaneça intacta¹. As imunoglobulinas e os factores complemento presentes nos fluidos inflamatórios do ouvido médio passam para a camada de tecido conjuntivo¹. O edema torna-se então mais acentuado na matriz extracelular da lâmina própria, onde os mucopolisacarídeos atraem e absorvem os fluidos dos tecidos¹. Aumenta assim a pressão nos capilares adjacentes, o que origina um aumento na congestão e na retenção de fluidos¹. Por último, ocorre estiramento mecânico e disrupção dos componentes fibrilares da lâmina própria¹. Os componentes resultantes atuam como antigénios e como tal ativam a reação imunitária com desregulação do mecanismo regulador do colagénio¹. Os macrófagos, células B e mediadores de inflamação como a interleucina 6 e a sintetase indutora do óxido nítrico têm sido apontados como intervenientes importantes para a iniciação e progressão da miringosclerose^{10,12}.

Para além da inflamação, a infecção está também relacionada com o desenvolvimento de miringosclerose, o que facilmente se demonstra pelo modelos experimentais que têm sido utilizados para indução de timpanoesclerose e que consistem na sua maioria na inoculação de determinados agentes infecciosos na cavidade timpânica,

Os resultados obtidos no presente estudo demonstram uma relação estatística inequívoca entre o aparecimento da miringosclerose e o maior número de episódios de otite média aguda ou otorreia.

No entanto uma história pregressa sem otites médias agudas não impede o desenvolvimento de miringosclerose após a colocação de tubos de ventilação, o que demonstra que a infecção pode incrementar o processo de desenvolvimento da miringosclerose mas não é condição indispensável para que ocorra.

O número de antibióticos tomados no último ano não influenciou de forma estatisticamente significativa o aparecimento de miringosclerose, provavelmente porque parte dos episódios que motivaram a toma de antibiótico não foram otites e apenas essas estarão relacionadas com o desenvolvimento de miringosclerose.

5.1.7 Hipertrofia dos Adenóides

Wielinga et al.⁴¹, em estudos experimentais, obtiveram uma resposta semelhante à provocada pela infecção, no que respeita ao aparecimento de miringosclerose, bloqueando a tuba auditiva. Neste sentido, a hipertrofia das vegetações adenóides poderiam contribuir para o desenvolvimento da miringosclerose.

Os resultados obtidos neste estudo não confirmam esta hipótese, isto é, não são os doentes que tinham uma maior hipertrofia adenoide que vêm a desenvolver mais miringosclerose. No entanto, devemos atender ao fato que na quase totalidade dos doentes submetidos a miringotomia com colocação de tubos de ventilação foi realizada uma adenoidectomia. Por isso, na realidade a hipertrofia adenóide deixou de existir no momento da cirurgia, estando todos os doentes incluídos em semelhantes condições após a cirurgia. Assim, aquilo que se pode afirmar é que a hipertrofia adenóide prévia à cirurgia não contribui para o desenvolvimento de miringosclerose.

Para confirmar a importância da hipertrofia adenóide no desenvolvimento da miringosclerose serão necessários mais estudos em que não se realize a adenoidectomia aquando da cirurgia otológica.

5.1.8 Otoscopia Pré-operatória

As alterações timpânicas identificadas, nomeadamente a presença de bolsas de retração, membrana dimérica ou espessamento timpânico, podem traduzir um processo de otite média com efusão mais prolongado e severo, sendo que está estabelecido que são situações em que a intervenção cirúrgica deve ser mais premente.

No presente estudo, 9,4% da população apresentaram alterações timpânicas, não tendo sido estatisticamente significativa a diferença de desenvolvimento de miringosclerose relativamente aos ouvidos com otoscopia normal ($p = .058$). No entanto, apesar de não estatisticamente significativa, existe uma tendência aparente para o menor desenvolvimento de miringosclerose nos ouvidos com alterações timpânicas, de facto apenas 4 dos 28 ouvidos com alterações na otoscopia vieram a desenvolver miringosclerose em comparação com os 101 dos 168 dos ouvidos sem alterações.

Este aspeto pode indicar que paradoxalmente a miringosclerose tem mais tendência para o aparecimento em ouvidos com patologia otológica menos grave ou com melhor prognóstico.

5.1.9 Timpanograma Pré-operatório

Não se estabeleceu qualquer relacionamento estatístico entre o timpanograma pré-operatório e o desenvolvimento de miringosclerose. De fato, a miringosclerose surgiu de forma semelhante nos casos de disfunção da tuba auditiva (timpanograma tipo C) e nos de otite média com efusão (timpanograma tipo B).

Deve-se no entanto ter em conta que na data da cirurgia alguns ouvidos, mesmo com timpanograma tipo B, não apresentavam efusão, mas também a presença ou ausência de efusão não foi fator significativo para o aparecimento de miringosclerose, como mostraram os resultados.

Adicionalmente, e como foi anteriormente dito, Wielinga et al.⁴¹ obtiveram o desenvolvimento de miringosclerose bloqueando a tuba auditiva, pelo que efetivamente este fator parece suficiente.

5.1.10 Cirurgia Realizada

Associado à colocação do tubo de ventilação realizou-se em quase todos os casos adenoidectomia e, em pouco mais de 50%, amigdalectomia. Verificou-se que o desenvolvimento de miringosclerose foi superior nos casos em que apenas se realizou adenoidectomia, sem amigdalectomia.

Analisando a relação entre a cirurgia realizada e o número de otites e episódios de otorreia identifica-se uma relação estatisticamente significativa com o número de episódios de otorreia. Efetivamente, são os doentes submetidos a adenoidectomia sem amigdalectomia que mais têm episódios de otorreia. Este facto demonstra que a indicação cirúrgica principal para a realização dessa cirurgia foi provavelmente muito relacionada com a história otológica, enquanto que nos doentes submetidos a adenoamigdalectomia essa não terá sido principal indicação. Assim a relação existente entre a cirurgia e o aparecimento de miringosclerose não será uma relação independente e estará relacionada com os antecedentes otológicos.

5.1.11 Cirurgião

Não foi encontrada qualquer relação estatística entre o cirurgião que realizou a cirurgia e o desenvolvimento da miringosclerose.

É importante ter em conta que a técnica cirúrgica entre os diferentes cirurgiões foi idêntica e padronizada pelo que esse era o resultado expectável.

5.1.12 Tipo Incisão de Miringotomia

A incisão de miringotomia pode ser realizada quer radialmente, no sentido das fibras da camada externa da lâmina própria, quer circularmente no sentido das fibras da camada interna da lâmina própria, não existindo até à data estudos que recomendem uma ou outra forma de realizá-la, embora classicamente se realize radialmente.

Atendendo a que nos quadrantes posteriores as fibras circulares podem ser menos abundantes e organizadas relativamente às fibras radiais¹⁰⁷ e que a vascularização é predominantemente radial a realização de uma ou outra forma poderia provocar um trauma físico suficientemente diferente que causasse uma resposta distinta no que respeita ao desenvolvimento da miringosclerose.

Os resultados do presente estudo não mostram esta diferença, ou seja, a ocorrência de miringosclerose é idêntica quer a incisão seja radial ou não radial.

5.1.13 Local da Miringotomia

Relativamente ao local da miringotomia, verificou-se que embora não exista diferença significativa entre o quadrante antero-inferior e pósterio-inferior, relativamente à incidência de miringosclerose, esta aparece ocupando uma maior superfície do tímpano quando a incisão é realizada no quadrante antero-inferior. Isto é, o processo de formação de miringosclerose é mais exuberante e ocupa uma maior extensão timpânica quando a colocação do tubo é no quadrante antero-inferior.

Este facto pode ser explicado pela diferente anatomia da lâmina própria nos quadrantes anteriores e posteriores. Segundo Paço¹⁰⁷, as fibras radiárias distribuem-se de forma equivalente em todos os quadrantes da pars tensa, havendo uma concentração junto à espátula do martelo relativamente à periferia. Já as fibras circulares apresentam-se agrupadas numa faixa junto ao *annulus* com uma largura entre os 1,9 e 0,6 mm, sendo esta dimensão maior nos quadrantes anteriores, diminuindo progressivamente para os posteriores. Por outro lado em 25 % dos casos não existem fibras circulares no quadrante pósterio-superior, encontrando-se apenas algumas fibras dispersas. Esta menor consistência das fibras circulares nos quadrantes posteriores pode implicar menor lesão tecidual durante a miringotomia e portanto menor resposta de reparação e, assim, menor desenvolvimento de miringosclerose.

Outra possível explicação para o facto poderá ser a proximidade da tuba auditiva do quadrante antero-inferior que proporciona a este quadrante uma maior concentração de oxigénio relativamente ao posterior, potenciando assim a maior formação de radicais livres de oxigénio e portanto de miringosclerose.

A diferente vascularização entre ambos os quadrantes, maior no anterior⁵⁸, pode também justificar uma produção de radicais livres mais exuberante aquando a incisão de miringotomia neste quadrante.

Tal como os resultados demonstram, o local de incisão de miringotomia não interfere com a hemorragia intra-operatória ($p=.113$), o resultado cirúrgico

avaliado pelo timpanograma final ($p=.070$) ou com a duração de permanência do tubo ($p=.959$).

Para além da miringosclerose, as únicas complicações cirúrgicas verificadas foram duas perfurações e ocorreram em doentes em que se realizou a incisão no quadrante antero-inferior. Não ocorreu em nenhum caso lesão da cadeia ossicular.

Assim, não havendo qualquer contra-indicação e atendendo aos resultados, para prevenir um maior desenvolvimento da miringosclerose quando se realiza a miringotomia com aplicação de tubos de ventilação, recomenda-se a realização da miringotomia no quadrante póstero-inferior. Adicionalmente o procedimento pode ser mais simples nos casos em que o canal auditivo externo tem um diâmetro reduzido ou quando existe uma proclividade da parede anterior.

5.1.14 Hemorragia Intra-operatória

A presença de sangue e de compostos derivados do sangue foram apontados por vários autores como um possível fator de desenvolvimento de miringosclerose. A hemorragia intra-operatória poderia aumentar o número de células inflamatórias e de radicais livres de oxigênio no local, resultando no aumento de alterações escleróticas.

Sprem et al.⁶⁸ injectaram sangue no ouvido médio de porcos, provocando um hemotímpano experimental, e verificaram o aparecimento de alterações da mucosa semelhantes às que ocorrem nas fases iniciais da timpanosclerose: inflamação grave, edema severo e presença de cristais de hemosiderina⁶⁸. Esta é por sua vez fagocitada por macrófagos na lâmina própria da mucosa do ouvido médio, o que pode provocar o processo inflamatório e o desenvolvimento de edema nesta área, com a posterior formação de tecido conjuntivo⁶⁸. Os autores alertam por isso para a importância da prevenção da hemorragia e da hemostase nas cirurgias otológicas.

Parker et al.⁹¹ num estudo realizado com 92 ouvidos, concluíram também que a hemorragia intra-epitelial após a inserção de tubos facilita o desenvolvimento de timpanosclerose. No entanto, consideram que, apesar de relevante, a hemorragia timpânica, por si só, provavelmente não é um factor etiológico no desenvolvimento de timpanosclerose⁹¹.

Ao contrário, no presente trabalho não foi demonstrada qualquer relação estatisticamente significativa entre a hemorragia durante a cirurgia e o aparecimento de miringosclerose no seguimento. Inclusivamente não se verificou qualquer tendência, mesmo que não estatisticamente significativa, entre as duas variáveis.

Atendendo aos resultados não podemos considerar como fator preditivo de desenvolvimento de miringosclerose a hemorragia intra-operatória, mesmo considerando que uma maior hemorragia seria resultado de um maior trauma e consequente maior resposta de reparação.

5.1.15 Presença e Tipo de Efusão do Ouvido Médio

Embora apenas 11,8% dos ouvidos antes da cirurgia apresentassem timpanograma tipo C, verificou-se intra-operatoriamente a ausência de efusão em 37,8% dos ouvidos.

A presença de efusão poderia traduzir uma maior inflamação da caixa e da membrana timpânica o que poderia, associado ao trauma cirúrgico, desencadear uma resposta inflamatória superior e conseqüentemente maior desenvolvimento de miringosclerose.

Efetivamente neste estudo, não se verificou qualquer relação entre o aparecimento de miringosclerose e a presença e/ou o tipo de efusão (mucoso ou seroso).

5.1.16 Aspiração do Conteúdo da Cavidade Timpânica

McRae et al.⁹³ num estudo realizado em 55 crianças com otite média com efusão verificou que a aspiração do ouvido médio aumenta o desenvolvimento de miringosclerose, aspeto que foi atribuído ao maior trauma provável nos bordos da incisão.

No presente estudo não se verificou qualquer relação estatisticamente significativa entre a realização de aspiração intra-operatoriamente e o desenvolvimento de miringosclerose.

Assim, a opção de aspirar o conteúdo da caixa, ou não, deverá ser baseado noutros argumentos, nomeadamente o trauma sonoro¹²³ que poderá provocar, já que do ponto de vista de miringosclerose não se confirmou qualquer relação com a aspiração.

5.1.17 Episódios de Otorreia no Pós-operatório

Os quatro doentes que tiveram otorreia episódica durante o seguimento não desenvolveram miringosclerose mas o número foi muito reduzido para se retirarem conclusões estatisticamente significativas.

5.1.18 Presença de Tubo de Ventilação Bloqueado

Durante o seguimento, identificou-se o tubo bloqueado em apenas um ouvido e esse desenvolveu miringosclerose, não sendo possível retirar qualquer conclusão relativamente a esta variável.

5.1.19 Timpanograma Final

Verificou-se a existência de uma relação estatisticamente significativa entre o aparecimento de timpanosclerose e a recuperação da otite serosa com efusão, traduzida pelo timpanograma tipo A, obtido após a extrusão do tubo de ventilação.

Este facto pode traduzir que o processo de reparação desencadeado após a colocação de tubos de ventilação, e que poderá levar ao desenvolvimento de miringosclerose, é importante na recuperação da doença otológica que terá levado à indicação cirúrgica. Estes resultados podem também indicar que, ao contrário do que se esperava, não são os doentes com patologia do ouvido médio mais severa que desenvolvem miringosclerose.

5.1.20 Duração de Permanência do Tubo de Ventilação

De acordo Yaman et al.⁴¹ a taxa de miringosclerose é mais elevada em doentes cujos tempos de extrusão dos tubos de ventilação são superiores a 12 meses.

Vários estudos têm procurado explicar a contribuição do tubo no aparecimento da miringosclerose. Tos et al.²⁴ consideram a possibilidade de uma reacção de corpo estranho ao tubo. Lesser et al.¹⁷ valorizou a influência mecânica na membrana timpânica que provocaria tensão suficiente para quebrar fibras da lâmina própria.

O fator inflamatório aliado ao fator traumático prolongado no tempo contribuirá provavelmente para um maior possibilidade de desenvolvimento de miringosclerose.

No presente estudo a presença de miringosclerose foi mais elevada nos casos em que o tubo permaneceu mais de 6 meses, tal como o descrito por Maw³⁴.

Não se obteve no entanto, ao contrário do que poderia ser esperado, maiores percentagens de miringosclerose nos ouvidos em que o tubo permaneceu mais tempo.

5.1 Discussão da Segunda Fase

Nos ouvidos estudados, submetidos a miringotomia com aplicação de tubo de ventilação, verificou-se que o aparecimento de miringosclerose ocorreu em todos os quadrantes da pars tensa, numa região que classicamente se descreve como ferradura, estando a área junto ao cabo do martelo e ao *annulus* timpânico preservadas em todos os casos. De acordo com Wielinga⁶ e Berdisch⁹⁴, estas áreas são importantes na mobilidade timpânica, pelo que, não estando envolvidas, as placas de miringosclerose terão um impacto menor na transferência sonora e, conseqüentemente na audição.

O padrão de miringosclerose mais frequente corresponde ao envolvimento dos quadrantes posteriores (superior e inferior) e ocorreu em 26,7% dos casos. O segundo padrão mais encontrado, em 16,2% dos casos, a placa de miringosclerose ocorreu nos quadrantes anteriores (superior e inferior). Na totalidade dos padrões o envolvimento timpânico por miringosclerose ocorre de forma grosseiramente semelhante nos quadrantes anteriores e posteriores.

Em apenas 21% dos casos os quadrantes anteriores e posteriores estão envolvidos simultaneamente (padrão 5, 6 e 9).

Quando se simula, no modelo de ouvido médio utilizado, os vários padrões de miringosclerose identificada e estudamos o movimento do umbo do martelo, são os padrões que envolvem simultaneamente os quadrantes anteriores e posteriores (padrão 5, 6 e 9), os que mais reduzem esse movimento. Este fato pode-se explicar pela maior extensão de tímpano envolvido que estes padrões representam e, assim sendo, efetivamente uma maior extensão de tímpano envolvido interfere de forma mais evidente na transferência sonora, reduzindo a audição em cerca de 10 dB.

A mobilidade do estribo é reduzida particularmente nos padrões com envolvimento predominantemente anterior (padrão 1 e 8), podendo ter um impacto na audição superior a 20 dB por volta dos 1000 Hz. Possivelmente a mobilidade timpânica dos quadrantes anteriores é mais importante para a transmissão sonora, relativamente aos posteriores.

Os padrões com menor interferência no movimento do estribo são aqueles com menor extensão de tímpano envolvido por miringosclerose.

As frequências onde maior é a divergência entre as várias curvas e, portanto, maior a diferença relativamente à curva que representa o tímpano sem miringosclerose, é entre os 500 Hz e os 4000 Hz, frequências fundamentais para a percepção correta da palavra falada.

Assim, os padrões com maior interferência na audição são os 1, 5, 6, 8 e 9 que, em conjunto, representam 38,2% da totalidade dos casos em que se identifica miringosclerose. O que significa que da totalidade dos doentes submetidos a miringotomia com colocação de tubos de ventilação cerca de 13,4% vão desenvolver miringosclerose com algum impacto na audição, principalmente nas frequências conversacionais.

Não se pode negligenciar o fato de que estes achados ocorreram num modelo de ouvido médio que apesar de extremamente aperfeiçoado, carece de validação clínica. Essa validação perspectiva-se complexa, no que respeita concretamente a este estudo, porque se trata fundamentalmente de crianças que não colaboram de um modo fidedigno nos exames audiológicos, sendo difícil a detecção de pequenas diferenças nos limiares auditivos.

Não foi possível estabelecer qualquer relação estatisticamente significativa com o local da incisão e o padrão encontrado. Pode-se, por isso, afirmar que o local da incisão de miringotomia não é necessariamente o local onde surgirá a miringosclerose, tal como Yaman³ afirmou. Tal facto mostra que o processo de miringosclerose não fica confinado à zona traumatizada do tímpano, a zona da miringotomia, mas é um processo mais global que envolve todo o tímpano.

Capítulo 6

Conclusão

CONCLUSÃO

A miringotomia com colocação de tubos tem como complicação o aparecimento de miringosclerose em cerca de 35% dos casos.

Dos vários fatores com possível impacto no desenvolvimento de miringosclerose investigados salienta-se que:

1. Em concordância com a literatura existente a idade do procedimento cirúrgico não interfere no aparecimento de miringosclerose.
2. Ao contrário de outros estudos não foi encontrado qualquer relação entre o aparecimento de miringosclerose após a colocação de tubos e o género, a calcémia, a hemorragia intra-operatória e a aspiração do conteúdo da caixa. Estes resultados exigem investigação adicional sobre o tema.
3. Não se obtiveram resultados conclusivos relativamente à presença de malformação craniofacial, à existência de episódios de otorreia no pós-operatório e a identificação de tubo bloqueado no seguimento, pelo número reduzido de doentes com essas alterações, incluídos no estudo.
4. Tal como concluíram vários estudos publicados, a existência de múltiplas colocações de tubos de ventilação aumentam a probabilidade de desenvolvimento de miringosclerose, embora a existência de uma cirurgia prévia não seja fator preditivo para o aparecimento de miringosclerose. Também em concordância com outros estudos, a maior duração de implantação do tubo está relacionada com o aparecimento de miringosclerose.
5. Os antecedentes infecciosos otológicos são um importante fator preditivo de desenvolvimento de miringosclerose, o que permite concluir que a infecção desempenha um importante papel na etiologia da miringosclerose.
6. A hipertrofia dos adenóides prévia à cirurgia, o timpanograma pré-operatório, o tipo de incisão de miringotomia, a presença e tipo de efusão do ouvido médio não são fatores que influenciem o desenvolvimento de miringosclerose após a colocação de tubos.

7. As alterações tróficas do tímpano identificadas pré-operatoriamente podem indicar menor probabilidade de desenvolvimento de miringosclerose (resultado não estatisticamente significativo). Por outro lado, a obtenção de um timpanograma tipo A após extrusão dos tubos de ventilação está relacionado com com uma maior incidência de miringosclerose. Estes dois factos apontam para que a miringosclerose estará associada a doença otológica de melhor prognóstico e com grande probabilidade o processo de reparação desencadeado leva à recuperação otológica, mas simultaneamente conduz à miringosclerose.
8. Em caso de desenvolvimento de miringosclerose a percentagem de tímpano envolvido é maior quando a miringotomia é realizada no quadrante anterior-inferior. Adicionalmente não existe qualquer diferença no resultado cirúrgico ou nas complicações se a incisão for realizada no quadrante póstero-inferior, sendo tecnicamente mais simples.
9. A miringosclerose que surge após a miringotomia com colocação de tubos pode envolver todos os quadrantes da pars tensa, sendo que os quadrantes posteriores e anteriores são atingidos de forma semelhante.
10. Utilizando o modelo de elementos finitos do ouvido médio, a maior repercussão no movimento do martelo e do estribo, e portanto na audição, ocorre quando a miringosclerose é mais extensa ou envolve os quadrantes anteriores, respetivamente.
11. Cerca de 13% dos doentes submetidos a miringotomia com colocação de tubos terão algum impacto auditivo pelo desenvolvimento de miringosclerose, principalmente nas frequências conversacionais.

Em suma, esta tese permitiu confirmar a importância do processo inflamatório e infeccioso, bem como do processo de reparação no aparecimento da miringosclerose após miringotomia. O desafio agora será compreender os mecanismos fisiopatológicos concretos.

Esta tese indicou também, e pela primeira vez, que o local mais recomendado de realizar miringotomia é no quadrante póstero-inferior, para prevenir o desenvolvimento de miringosclerose mais exuberante e com maiores repercussões auditivas.

BIBLIOGRAFIA

1. Gibb AG, Pang YT. Current considerations in the etiology and diagnosis of tympanosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(8):439–51.
2. Arslan N, Tepe D, Taştan E, et al. Evaluation of the effectiveness of topical ciprofloxacin and prednisolone in the prevention of myringosclerosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2012;269(11):2335–41.
3. Yaman H, Guclu E, Yilmaz S, Ozturk O. Myringosclerosis after tympanostomy tube insertion: Relation with tube retention time and gender. *Auris Nasus Larynx* [Internet] 2010;37(6):676–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2010.02.007>
4. Koc a, Uneri C. Sex distribution in children with tympanosclerosis after insertion of a tympanostomy tube. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2001;258(1):16–9.
5. Chang IW. Tympanosclerosis. Electron microscopic study. *Acta Otolaryngol* [Internet] 1969;68(1):62–72.
6. Wielinga EWJ, Kerr AG. Tympanosclerosis. *Clin Otolaryngol* 1993;(18): 341–9.
7. Stankovic MD. Hearing results of surgery for tympanosclerosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2009;266(5):635–40.
8. Helms J, Steinbach E. Tympanosclerosis. *Ind J Otol* 1973;XXV(1):25–7.
9. Teufert KB, De La Cruz A. Tympanosclerosis: Long-term hearing results after ossicular reconstruction. *Otolaryngol - Head Neck Surge* 2002;126(3):264–72.
10. Forséni M, Bagger-Sjöbäck D, Hultcrantz M. A study of inflammatory mediators in the human tympanosclerotic middle ear. *Arch Otolaryngol*

Head Neck Surg 2001;127(5):559–64.

11. Kaur K, Sonkhya N, Bapna AS. Tympanosclerosis revisited. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2006;58(2):128–32.
12. Forséni Flodin M, Hultcrantz M. Possible inflammatory mediators in tympanosclerosis development. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002;63(2):149–54.
13. Pirodda A, Ferri G, Bruzzi C, Brandolini C, Modugno GC, Gaddi A. Otoscopic examination: a diagnostic contribution for atherosclerotic disease? Med Hypotheses [Internet] 2008;71(3):439–41.
14. Mattsson C, Carlsson L, Marklund SL, Hellström S. Myringotomized mice develop myringosclerosis in the pars flaccida and not in the pars tensa. Laryngoscope 1997;107(2):200–5.
15. Raustyte G, Cayé-Thomasen P, Hermansson A, Andersen H, Thomsen J. Calcium deposition and expression of bone modelling markers in the tympanic membrane following acute otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70(3):529–39.
16. Spratley JE, Mattsson CK, Hellström SO, Pais-Clemente M. Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110(6):585–91.
17. Lesser TH, Williams KR, Skinner DW. Tympanosclerosis, grommets and shear stresses. Clin Otolaryngol Allied Sci 1988;13(5):375–80.
18. Mattsson C, Magnuson K, Hellström S. Myringotomy: a prerequisite for the development of myringosclerosis? Laryngoscope 1998;108(1 Pt 1):102–6.
19. Santos PF, Leal MC, Peixoto C, Caldas Neto S, Rosas STP. Otomicroscopic and histologic findings of induced myringosclerosis in rats: a critical study of an experimental model. Braz J Otorhinolaryngol 2005;71(5):668–74.

20. Berdich K, Gentil F, Parente M, et al. Finite element analysis of the transfer of sound in the myringosclerotic ear. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2015;18:1-9.
21. Tos M, Stangerup SE, Holm-Jensen S, Sørensen CH. Spontaneous course of secretory otitis and changes of the eardrum. *Arch Otolaryngol* 1984;110(5):281–9.
22. Selcuk A, Ensari S, Sargin AK, Can B, Dere H. Histopathological classification of tympanosclerotic plaques. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2008;409-13.
23. Çiçek D, Vayisoğlu Y, Görür K, et al. Is there any relation between coronary atherosclerosis and tympanosclerosis? *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10(2):121–5.
24. Tos M, Bonding P, Poulsen G. Tympanosclerosis of the drum in secretory otitis after insertion of grommets. A prospective, comparative study. *J Laryngol Otol* 1983;97(6):489–96.
25. Khodaverdi M, Jørgensen G, Lange T, et al. Hearing 25 years after surgical treatment of otitis media with effusion in early childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]* 2013;77(2):241–7.
26. Barati B, Hashemi SM, Tabrizi AG. Otolological Findings Ten Years after Myringotomy with Tympanostomy Tube Insertion. *Iran J Otorhinolaryngol* 2012;24(4):181–6.
27. De Beer B a, Schilder a GM, Zielhuis G a, Graamans K. Natural course of tympanic membrane pathology related to otitis media and ventilation tubes between ages 8 and 18 years. *Otol Neurotol* 2005;26(5):1016–21.
28. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(4):374–80.
29. Karlidağ T, İlhan N, Kaygusuz I, Keleş E, Yalçın S. Comparison of free radicals and antioxidant enzymes in chronic otitis media with and without

tympanosclerosis. *Laryngoscope* 2004;114(1):85–9.

30. McKee GJ, Kerr a G. Tympanosclerosis: a scanning electron microscopic study. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1989;14(1):11–6.
31. Schiff M, Yoo TJ. Immunologic aspects of otologic disease: an overview. *Laryngoscope* 1985;95(3):259–69.
32. Friedmann I, Galey FR. Initiation and stages of mineralization in tympanosclerosis. *J Laryngol Otol* 1980;94(11):1215–29.
33. Russell JD, Giles JJ. Tympanosclerosis in the rat tympanic membrane: an experimental study. *Laryngoscope* 2002;112(9):1663–6.
34. Friedman EM, Sprecher RC, Simon S, Dunn JK. Quantitation and prevalence of tympanosclerosis in a pediatric otolaryngology clinic. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;60(3):205–11.
35. Kazikdas KC, Uguz MZ, Erbil G, et al. The anti-oxidant effect of alpha-tocopherol in the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *Otol Neurotol* 2006;27(6):882–6.
36. Mattsson C, Marklund SL, Hellström S. Application of oxygen free radical scavengers to diminish the occurrence of myringosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(6):513–8.
37. Uneri C, Sari M, Akboğa J, Yüksel M. Vitamin e-coated tympanostomy tube insertion decreases the quantity of free radicals in tympanic membrane. *Laryngoscope [Internet]* 2006;116(1):140–3.
38. Sørensen H, True O. Histology of Tympanosclerosis. *Acta Otolaryngol [Internet]* 1972;73(1):18–26.
39. Tukaj C, Kuczkowski J, Sakowicz-Burkiewicz M, et al. Morphological Alterations in the Tympanic Membrane Affected by Tympanosclerosis: Ultrastructural Study. *Ultrastruct Pathol [Internet]* 2014;38(2):69–73.
40. Selcuk A, Akdogan O, Ozcan I, Giray SG, Dere H, Ozogul C. Topical

application of calcium channel blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis and tympanosclerosis. *Laryngoscope* 2008;118(4):697–705.

41. Wielinga EW, Kuijpers W, Tonnaer EL, Jap PH. An experimental model for tympanosclerosis. A preliminary report. *Acta Otolaryngol* 1988;105(5-6): 537–42.
42. Igarashi M, Konishi S, Alford B, Guilford F. The Pathology of Tympanosclerosis. In: Third British Academic Conference in Otolaryngology. 1971. p. 233–43.
43. Mann W. Experimental tympanosclerosis following infection with *Streptococcus pyogenes* and vitamin D3 intoxication. *Arch Otorhinolaryngol* 1986;243(5):296–303.
44. Buyanover D, Tietz a., Luntz M, Sadé J. The biochemical composition of tympanosclerotic deposits. *Arch. Otorhinolaryngol.* 1987;243(6):366–9.
45. Doner F, Yariktaş M, Doğru H, Uzun H, Aydın S, Delibas N. The biochemical analysis of tympanosclerotic plaques. *Otolaryngol - Head Neck Surg [Internet]* 2003;128(5):742–5.
46. Özcan C, Görür K, Cinel L, Talas DU, Ünal M, Cinel I. The inhibitory effect of topical N-acetylcysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic membrane. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63(3):179–84.
47. Aydoğan F, Aydın E, Taştan E, Akgedik Ş, Tekeli A, Üstün H. Is there any effect of coenzyme Q10 on prevention of myringosclerosis? Experimental study with rats. *Braz J Otorhinolaryngol [Internet]* 2013;79(3):293–7.
48. Guo W, Bai X, Han Y, et al. Expressions of TGF- β 1 and MMP-9 in a guinea pig model of tympanosclerosis: Possible role in the pathogenesis of this disorder. *Laryngoscope* 2012;122(9):2037–42.
49. Yan W, Li J, Chai R, et al. Combining Use of Captopril and Losartan

Attenuates the Progress of Streptococcus pneumoniae-Induced Tympanosclerosis through the Suppression of TGF- β 1 Expression. PLoS One [Internet] 2014;9(10):e111620.

50. Dogan E, Erdag TK, Sarioglu S, Ecevit MC, Ikiz AO, Güneri EA. The preventive effect of N-nitro L-arginine methyl ester in experimentally induced myringosclerosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011;75(8): 1035–9.
51. Pawelczyk T, Sakowicz-Burkiewicz M, Weaselling M, Grden M, Kuczkowski J. Altered response of fibroblasts from human tympanosclerotic membrane to interacting mast cells: Implication for tissue remodelling. Int J Biochem Cell Boil 2014;57:35–44.
52. Makiishi-Shimobayashi C, Tsujimura T, Sugihara A, et al. Expression of osteopontin by exudate macrophages in inflammatory tissues of the middle ear: a possible association with development of tympanosclerosis. Hear Res 2001;153(1-2):100–7.
53. Dündar R, İnan S, Muluk NB, Cingi C, İlknur AE, Katılmış H. Inhibitory effect of N-acetyl cysteine and ascorbic acid on the development of myringosclerosis: An experimental study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014;78(7):1019–25.
54. Akbaş Y, Pata YS, Görür K, et al. The effect of L-carnitine on the prevention of experimentally induced myringosclerosis in rats. Hear Res 2003;184(1-2):107–12.
55. Forséni M, Hansson GK, Bagger-Sjöbäck D, Hultcrantz M. An immunohistochemical study of inducible nitric oxide synthase in the rat middle ear, with reference to tympanosclerosis. Acta Otolaryngol 1999;119(5):577–82.
56. Alpay HC, Etem EO, Kaygusuz I, et al. Evaluation of the polymorphism in the Toll-like receptor 4 (TLR4) genes of tympanosclerosis patients. Auris Nasus Larynx 2010;37(1):29–32.

57. Mattsson C, Hellström S. Inhibition of the development of myringosclerosis by local administration of fenspiride, an anti-inflammatory drug. *Eur Arch oto-rhino-laryngology* 1997;254(9-10):425–9.
58. Emir H, Kaptan ZK, Samim E, Sungu N, Ceylan K, Ustun H. The preventive effect of ginkgo biloba extract in myringosclerosis: Study in rats. *Otolaryngol - Head Neck Surg [Internet]* 2009;140(2):171–6.
59. Song JJ, Kwon SK, Cho CG, Park SW. The effect of caffeic acid phenethyl ester on the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(8):1287–91.
60. Atmaca S, Erol Y, Coban AY, Yildiz L, Cengel S, Koyuncu M. Does exogenous nitric oxide influence tympanosclerosis? An experimental study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72(12):1845–8.
61. Akyigit A, Yalcin Ş, Etem EÖ, Kaygusuz I, Karlidag T, Keles E, Celik ZB, Tektemur A. Genetic polymorphisms affecting antioxidant enzymes are present in tympanosclerosis patients. *J Laryngol Otol* 2016;18:1-6.
62. Park YH, Park CH, Kim HJ. The effect of topical sodium thiosulfate in experimentally induced myringosclerosis. *Laryngoscope* 2010;120(7):1405–10.
63. Ozcan C, Polat G, Görür K, Talas DU, Bağdatoğlu O, Cinel I. The effect of local administration of N-acetylcysteine in perforated rat tympanic membrane: an experimental study in myringosclerosis. *Pharmacol Res* 2002;45(1):5–9.
64. Polat S, Oztürk O, Uneri C, et al. Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic membranes: effect of vitamin e treatment. *Laryngoscope* 2004;114(4):720–5.
65. Uneri C, Bağlam T, Yazici M. The effect of Vitamin E treatment on the development of myringosclerosis after ventilation tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(6):1045–8.

66. Kinis V, Ozbay M, Alabalik U, et al. Effect of caffeic acid phenethyl ester on myringosclerosis development in the tympanic membrane of rat. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2015;272(1):29–34.
67. Sahin E, Das Y, Yalcin S, Halil Ozercan I, et al. The effect of lycopene on experimental myringosclerosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(3):342–8.
68. Sprem N, Branica S, Dawidowsky K. Experimental hematotympanum--aspects to the tympanosclerosis development. *Coll Antropol* 2002;26(1):267–72.
69. Sakalli E, Baylancicek S, Yuksel M, Erdurak SC, Dadas B. Levels of reactive oxygen species in rat tympanic membranes after incisional versus radiofrequency myringotomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(5):792–5.
70. Erdurak SC, Coskun BU, Sakalli E, Tansuker HD, Turan F, Kaya D. Does the use of radiofrequency myringotomy for insertion of a ventilation tube reduce the incidence of myringosclerosis? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2014;271(3):459–62.
71. Williams KR, Blayney a W, Lesser TH. Mode shapes of a damaged and repaired tympanic membrane as analysed by the finite element method. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22(2):126–31.
72. Prendergast PJ, Kelly DJ, Rafferty M, Blayney a. W. The effect of ventilation tubes on stresses and vibration motion in the tympanic membrane: A finite element analysis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24(6):542–8.
73. Pirodda A, Ferri GG, Bruzzi C, Marini M, Faggioli G. Possible relationship between tympanosclerosis and atherosclerosis. *Acta Otolaryngol* 2004;124(5):574–6.
74. Koc A, Uneri C. Genetic predisposition for tympanosclerotic degeneration. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259(4):180–3.

75. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006;47(8):C7–12.
76. Koç A, Üneri C. Ultrastructural Comparison Between Tympanosclerosis and Atherosclerosis. Turkish Arch Otolaryngol 2005;43(3):137–44.
77. Gibb AG, Pang YT. Surgical treatment of tympanosclerosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252(1):1–10.
78. Aslan H, Katılmış H, Öztürkcan S, Ilknur AE, Başoğlu Vs. Tympanosclerosis and our surgical results. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology 2010;267(5):673–7.
79. House WF, Sheehy JL. Tympanosclerosis. Arch Oto-laryngol 1960;72:308-313.
80. Morgan WC. Tympanosclerosis. Laryngoscope 1977;87:1821-1825.
81. Zoner F. Tympanosclerosis. Arch Otolaryngol 1969;89: 207-210.
82. Austin DF. Reconstructive techniques for tympanosclerosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1988;97:670-674.
83. Tos M, Lau T, Arndal H, Plate S. Tympanosclerosis of the middle ear: late results of surgical treatment. J Laryngol Otol 1990;104:685-689
84. Kinney SE. Postinflammatory ossicular fixation in tympanosclerosis. Laryngoscope 1978;88:821-838.
85. Smyth GDL. Tympanosclerosis. J Laryngol Otol 1972;86:9-14.
86. House WF, Sheehy JL. Tympanosclerosis. Arch Otolaryngol 1960;72:308-313.
87. Luo H-N, Ma S-J, Sheng Y, et al. Pepsin deteriorates prognosis of children with otitis media with effusion who undergo myringotomy or tympanostomy tube insertion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014;78(12): 2250–4.

88. Raustyte G, Hermansson A, Atmaca S, et al. Development of myringosclerosis during acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a clinical otomicroscopical study using the rat model. *Medicina (Kaunas)* 2005;41(8):661–7.
89. Pereira MBR, Pereira DRR, Costa SS Da. Sequelas de tubos de ventilação em crianças com otite média com efusão: um seguimento de três anos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71(4):415–20.
90. Kazikdas KC, Serbetcioglu B, Boyraz I, et al. Tympanometric changes in an experimental myringosclerosis model after myringotomy. *Otol. Neurotol.* 2006;27(3):303–7.
91. Parker A, Maw A, Powell J. Intra-tympanic membrane bleeding after grommet insertion and tympanosclerosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990;15(3):203–7.
92. de Carvalho Leal M, Ferreira Bento R, da Silva Caldas Neto S, et al. Influence of hypercalcemia in the formation of tympanosclerosis in rats. *Otol. Neurotol.* 2006;27(1):27–32.
94. Marin KC1, Berdich-Kun KN, Gentil F et al. Application of a finite element model in the diagnosis process of middle ear pathologies. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(4):1511-4.
95. Courant R. Variational methods for the solution of problems of equilibrium and vibration. *Bull Am Math Soc* 1946;49:1-23.
96. Argyrjir JH. Matrix displacement analysis of anisotropic shells by triangular elements. *J Roy Aero* 1965;69:801-805.
97. Funnell WRJ, Laszlo CA. Modeling of the cat eardrum as a thin shell using the finite element method. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1978; 63: 1461 – 1467.
98. Wada H, Metoki T, Kobayashi T. *Three-dimensional finite-element method*

(FEM) analysis of the human middle ear. In: Hüttenbrink KB (ed) Middle ear mechanics in research and otosurgery, Department of Oto-Rhino-Laryngology. 1996; 76 – 80.

99. Koike T, Wada H, Kobayashi T. Modeling of the human middle ear using the finite-element method. *Journal of the Acoustical Society of America*. 2002; 1306 – 1317.
100. Williams KR, Blayney AW, Rice HJ. Development of a finite element model of the middle ear. *Rev. Laryngol. Tool. Rhinol*. 1996; 117: 259 – 264.
101. Beer HJ, Bornitz M, Hardtke HJ, et al. Modelling of components of the human middle ear and simulation of their dynamic behavior. *Audiology and Neurotology*. 1999; 156 – 162.
102. Prendergast P, Ferris P, Rice H, Blayney A. Vibro-Acoustic Modelling of the Outer and Middle Ear Using the Finite-Element Method. *Audiology & Neuro-Otology*. 1999; 4: 185 – 191.
103. Ferris P, Prendergast PJ. Middle-ear dynamics before and after ossicular replacement. *Journal Biomechanics*. 2000; 33: 581 – 590.
104. Gentil F, Jorge RN, Parente MPL, Martins PALS, Ferreira AJM. Biomechanical study of the middle ear. *Clínica e Investigação em Otorrinolaringologia*. 2009; 3: 24 – 30.
105. Gentil F, Parente M, Martins P, et al. The influence of the mechanical behaviour of the middle ear ligaments: a finite element analysis. *Journal of Engineering in Medicine*. 2011; 225: 68 – 76.
106. Anson B, Donaldson J. The surgical anatomy of the temporal bone and ear. 1976
107. Paço J. Estrutura do Tímpano. In: Paço J. Doenças do Tímpano. Lisbon, PT: Lidel - edições técnicas, Lda.; 2003: 55-72.
108. Garbe C, Gentil F, Parente M, Martins P, Natal Jorge RM. *Dynamics*

Analysis of Tympanic Membrane Layers. 7th EUROMECH Solid Mechanics Conference. J. Ambrósio et al (eds.). 2009; 227 – 228.

109. Garbe C, Gentil F, Parente M, Martins P, Natal Jorge RM, Ferreira, A. *Development of Computational Model to Analyze the Influence of Fiber Direction in the Tympanic Membrane*. 6º International Conference on Technology and Medical Sciences. 2010.
110. Garbe, Carolina Ana - Estudo biomecânico do ouvido médio humano. Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto. 2010. 110 p. Tese de mestrado.
111. Sun Q, Gan R, Chang K, Dormer K. Computer-integrated finite element modeling of human middle ear. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2002; 1: 109 – 122.
112. Prendergast P, Ferris P, Rice H, Blayney A. Vibro-Acoustic Modelling of the Outer and Middle Ear Using the Finite-Element Method. *Audiology & Neuro-Otology*. 1999; 4: 185 – 191.
113. Wriggers P. *Computational Contact Mechanics*. John Wiley & sons Ltd. 2002.
114. Gentil F, Natal Jorge RM, Ferreira AJM, Parente MPL, Moreira M, Almeida E. Study of the effect of contact friction between the ossicles of the middle ear. *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería*. 2007; 2: 177 – 187.
115. Yeoh OH. Characterization of elastic properties of car-bon-black-filled rubber vulcanizates. *Rubber Chemistry and Technology*. 1990; 63: 792 – 805.
116. Gentil F, Natal Jorge RM, Ferreira AJM, Parente MPL, Martins PALS, Almeida, E. Biomechanical simulation of middle ear using hyperelastic models. *Journal of Biomechanics* 2006; 1: 388 – 389.
117. Holzapfel GA. *Nonlinear solid mechanics*. John Wiley & sons Ltd. 2000.

118. Martins JAC, Pires EB, Salvador R, Dinis PB. A Numerical model of passive and active behavior of skeletal muscles. *Computer methods in applied mechanics and engineering*. 1998; 151: 419 – 433.
119. Gentil F, Parente M, Martins P, et al. The influence of muscles activation on the dynamical behaviour of the tympano-ossicular system of the middle ear. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. DOI:10.1080/10255842.2011.623674, available online: 19 Jan 2012.
120. Leal MC, Bento RF, Neto S da SC, et al. Influence of Hypercalcemia in the Formation of Tympanosclerosis in Rats. *Otol Neurotol* [Internet] 2006;27(1):27–32.
121. Caldas Neto S, Lessa FJD, Alves Jr. G, Caldas N, Gouveia MDCL. Miringosclerose em pacientes com insuficiência renal crônica: análise comparativa com um grupo controle. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008;74(4):494–502.
122. Maw AR. Development of tympanosclerosis in children with otitis media with effusion and ventilation tubes. *J Laryngol Otol* 1991;105:614-17.
123. Laina V, Pothier DD. Should we aspirate middle-ear effusions prior to insertion of ventilation tubes? *J Laryngol Otol* 2006;120(10):818-21.